

ÜBER β -KETOPROPAN-PHOSTONE
UND -PHOSTAME

Bernhard Hampf

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555601_0001

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

ÜBER β -KETOPROPAN-PHOSTONE UND -PHOSTAME

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Fakultät Chemie und Pharmazie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Bernhard Hampl

aus Osterhofen

München 1979

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Severin

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juli 1979



Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie
und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität
München auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans-Dietrich Stachel

angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser
Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. H.-D. Stachel meinen
herzlichen Dank aus.

Frau A.Richter und Frau I.Stekker danke ich für die
Anfertigung der NMR-Spektren,

Herrn Dr. H.Lerche und Frä. E.Visintainer für die Aufnahme
der Massenspektren.

Inhaltsverzeichnis

<u>Allgemeiner Teil</u>	Seite
1. Einleitung	1
2. Herstellung der Phostame und Phostone	4
3. Azaphospholine	
3.1. Struktur	13
3.2. Reaktionen in 4-Stellung	
Methylierung	19
Acylierung	21
Sulfonierung	24
Umsetzungen mit Aminen	25
Umsetzungen mit CH-Aciden	30
3.3. Reaktionen in 3-Stellung	
Bromierung	32
Umsetzungen mit Aldehyden	33
Umsetzungen mit DMFA und Folgereaktionen	36
3.4. Reaktionen in 5-Stellung	40
4. Oxaphospholene	
4.1. Struktur	46
4.2. Reaktionen in 4-Stellung	
Methylierung	51
Sulfonierung	53
Umsetzungen mit Aminen	55
Umsetzungen mit CH-Aciden	57
4.3. Reaktionen in 3-Stellung	
Bromierung	58
4.4. Reaktionen in 5-Stellung	
Umsetzungen mit DMFA und Folgereaktionen	60
Umsetzungen mit Aldehyden	66
4.5. Darstellung von Bicyclen	69
5. Vergleich der O- und N-Cyclen	74
6. Zusammenfassung	76

Experimenteller Teil

1. (Methoxy-methanphosphonyl-methylamino)-essigsäure-methylester (1)
2. 2-(Methoxy-methanphosphonyl-methylamino)-2-methyl-propionsäuremethylester (2)
3. (Ethoxy-methoxycarbonylmethanphosphonyl-methylamino)-essigsäuremethylester (3)
4. (Ethoxy-ethoxycarbonylmethanphosphonyl-methylamino)-essigsäuremethylester (4)
5. 2-(Ethoxy-methoxycarbonylmethanphosphonyl-methylamino)-2-methyl-propionsäuremethylester (5)
6. (Ethoxy-phenylmethanphosphonyl-methylamino)-essigsäureethylester (6)
7. (Ethoxy-ethoxycarbonylmethanphosphonyloxy)-essigsäure-n-butylester (7)
8. 2-(Ethoxy-ethoxycarbonylmethanphosphonyloxy)-propionsäureethylester (8)
9. (Ethoxy-phenylmethanphosphonyloxy)-essigsäure-n-butylester (9)
10. 2-(Ethoxy-phenylmethanphosphonyloxy)-propionsäureethylester (10)
11. 2-Methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (11)
12. 2-Ethoxy-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (12)
13. 2-Ethoxy-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-3-carbonsäureethylester (13)
14. 2-Ethoxy-4-hydroxy-2-oxo-1,5,5-trimethyl- Δ^3 -1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (14)
15. 2-Ethoxy-4-hydroxy-1-methyl-3-phenyl- Δ^3 -1,2-azaphospholin-2-oxid (15)

16. 2-Ethoxy-4-hydroxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (16)
17. 2-Ethoxy-4-hydroxy-5-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (17)
18. 2-Ethoxy-4-hydroxy-3-phenyl- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-2-oxid (18)
19. 2-Ethoxy-4-hydroxy-5-methyl-3-phenyl- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-2-oxid (19)
20. α,γ -Bis(methoxy-methanphosphonyl-methylamino)-acetessigsäuremethylester (20)
21. 2,4-Dimethoxy-1,5,5-trimethyl- Δ^3 -1,2-azaphospholin-2-oxid (21)
22. 2-Ethoxy-4-methoxy-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (22)
23. 2-Ethoxy-4-methoxy-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-3-carbonsäureethylester (23)
24. 2-Ethoxy-4-methoxy-1-methyl-3-phenyl- Δ^3 -1,2-azaphospholin-2-oxid (24)
25. 4-Benzoyloxy-2-methoxy-1,5,5-trimethyl- Δ^3 -1,2-azaphospholin-2-oxid (25)
26. 3-Benzoyl-4-hydroxy-2-methoxy-1,5,5-trimethyl- Δ^3 -azaphospholin-2-oxid (26)
27. 3-(Benzoyl-methylamino)-3-methyl-2-oxo-butan-phosphonsäuremonomethylester (27)
28. 2-Methoxy-1,5,5-trimethyl-4-tosyloxy- Δ^3 -1,2-azaphospholin-2-oxid (28)
29. 2-Ethoxy-1-methyl-3-phenyl-4-tosyloxy- Δ^3 -1,2-azaphospholin-2-oxid (29)
30. 4-Amino-2-ethoxy-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (30)
31. 4-Benzylamino-2-ethoxy-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (31)

32. 2-Ethoxy-1-methyl-2-oxo-4-pyrrolilino- Δ^3 -1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (32)
33. 4-Benzylamino-2-ethoxy-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-3-carbonsäureethylester (33)
34. 2-Ethoxy-4-hydrazino-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (34)
35. 5-Ethoxy-4-hydroxy-6-methyl-5-oxo-2-phenyl- Δ^3 -1,2-azaphospholino[4,3-d]pyrimidin (35)
36. 2-Amino-5-ethoxy-4-hydroxy-6-methyl-5-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholino[4,3-d]pyrimidin (36)
37. 5-Ethoxy-4-methoxy-6-methyl-5-oxo-2-phenyl- Δ^3 -1,2-azaphospholino[4,3-d]pyrimidin (37)
38. (2-Ethoxy-3-methoxycarbonyl-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-4-yl)-malonsäuredimethylester (38)
39. 3-Brom-2-ethoxy-1-methyl-3-phenyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (39)
40. 3,3-Dibrom-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (40)
41. 3-Benzyliden-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (41)
42. 3-(4'-Chlorbenzyliden)-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (42)
43. 3-Cinnamyliden-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (43)
44. 3-(3'-Indolyl)-methylen-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (44)
45. 3-Benzyl-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (45)
46. 3-Benzyl-4-hydroxy-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-2-oxid (46)
47. 3-Dimethylaminomethylen-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (47)

48. 3-Benzylaminomethylen-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (48)
49. 2-Methoxy-3-methylaminomethylen-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (49)
50. 3-Anilinomethylen-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (51)
51. 2-Amino-4-methoxy-6,7,7-trimethyl-2'-pyrrolino [3,4-e] 1,3-diaza-4-phosphorin-4-oxid (52)
52. 5-Dimethylaminomethylen-2-ethoxy-4-methoxy-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (53)
53. 4-Dimethylamino-2-ethoxy-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (54)
54. 2-Ethoxy-4-(2'-dimethylaminomethylen)-hydrazino-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (55)
55. (5-Dimethylaminomethylen-2-ethoxy-3-methoxycarbonyl-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-4-yl)-malonsäure-dimethylester (56)
56. 2-Ethoxy-5-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-azaphospholidino [5,4-c]pyridin-3,4-dicarbonssäuredimethylester (57)
57. 2-Ethoxy-5-methoxy-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2-azaphospholidino [5,4-c]pyridin-3,4-dicarbonssäuredimethylester (58)
58. 2-Ethoxy-4-methoxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (59)
59. 2-Ethoxy-4-methoxy-3-phenyl- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-2-oxid (61)
60. 2-Ethoxy-4-methoxy-5-methyl-3-phenyl- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-2-oxid (62)
61. 2-Ethoxy-3-phenyl-4-tosyloxy- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-2-oxid (64)
62. 2-Ethoxy-5-methyl-3-phenyl-4-tosyloxy- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-2-oxid (65)
63. 4-Amino-2-ethoxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (66)

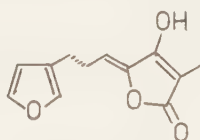
64. 4-Benzylamino-2-ethoxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (67)
65. 2-Ethoxy-2-oxo-4-pyrrolidino- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (68)
66. 4-Amino-2-ethoxy-5-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (69)
67. 4-Benzylamino-2-ethoxy-5-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (70)
68. 4-(Benzimidoyl)-amino-2-ethoxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (71)
69. (2-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-4-yl)-malonsäurediethylester (72)
70. 3-Brom-2-ethoxy-3-phenyl-1,2-oxaphospholan-4-on-2-oxid (73)
71. 3-Brom-2-ethoxy-5-methyl-3-phenyl-1,2-oxaphospholan-4-on-2-oxid (74)
72. 5-Dimethylaminomethylen-2-ethoxy-4-methoxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (75)
73. 5-Dimethylaminomethylen-2-ethoxy-4-methoxy-3-phenyl- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-2-oxid (76)
74. 4-Benzylamino-5-benzylaminomethylen-2-ethoxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (77)
75. 4-Benzylamino-5-dimethylaminomethylen-2-ethoxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (78)
76. 5-Dimethylaminomethylen-2-ethoxy-2-oxo-4-pyrrolidino- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (79)
77. 4-(Dimethylaminomethylen)-amino-5-dimethylaminomethylen-2-ethoxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (81)
78. 5-Dimethylaminomethylen-2-ethoxy-4-(2'-dimethylaminomethylen)-hydrazino-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (82)

79. 2-Ethoxy-4-(2'-dimethylaminomethylen)-hydrazino-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (83)
80. (5-Dimethylaminomethylen-2-ethoxy-3-ethoxycarbonyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-4-yl)-malonsäurediethylester (84)
81. 5-(4'-Chlorbenzyliden)-2-ethoxy-4-methoxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (85)
82. 2-Ethoxy-2-oxo-chromeno-[2,3-d] Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (86)
83. 2-Ethoxy-2-oxo-4H-5-phenyl- Δ^3 -1,2-oxaphospholeno [4,5-d] pyrimidin-3-carbonsäureethylester (87)
84. 2-Ethoxy-2-oxo-4H- Δ^3 -1,2-oxaphospholeno [4,5-d] pyrimidin-3-carbonsäureethylester (88)
85. 2-Ethoxy-5-hydroxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholano [5,4-c] pyridin-3,4-dicarbonsäurediethylester (89)

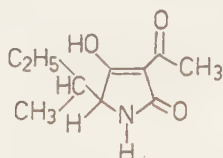
ALLGEMEINER THEIL

1. Einleitung

Auf der Suche nach physiologisch wirksamen Substanzen macht der Synthetiker immer wieder Anleihen im Bereich der Naturstoffe. So sind natürlich vorkommende Derivate von Furan-2,4-dionen und Pyrrolidin-2,4-dionen - in der Literatur als Tetron- und Tetramsäuren bezeichnet - als Grundkörper einer Reihe von Verbindungen mit u.a. antibiotischen Eigenschaften bekannt, z.B. Variabilin I ¹⁾ oder Tenuazonsäure II ²⁾.

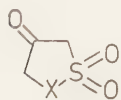


I Variabilin

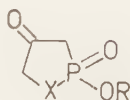


II Tenuazonsäure

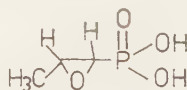
Zur Wirkungssteigerung oder -veränderung wird nun oft versucht, einzelne Atomgruppen gegen andere auszutauschen. So stellte G. Drasch durch formalen Austausch der Lacton- bzw. Lactamcarbonylgruppe von Tetron- bzw. Tetramsäuren gegen SO_2 β -Ketosultone und -sultame (III) dar, die bei pharmakologischen Tests immunsuppressive Aktivität ergaben ^{3,4)}.



III



IV

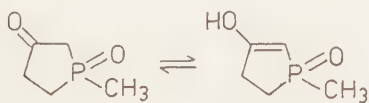


V

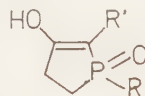
Ziel meiner Arbeit sollte es sein, in analoger Weise cyclische Phosphonsäurederivate des allgemeinen Typs IV herzustellen. Dabei ist bekannt, daß Phosphonsäuren selbst physiologisch aktiv sein können. Beispiele hierfür sind das antibakteriell und antibiotisch gut wirksame Phosphomycin V ^{5,6)}, sowie einige Phosphonoessigsäurederivate, die in biologischen Tests gegen Herpes simplex-Viren aktiv waren ⁷⁾.

Im Vordergrund der Untersuchungen standen zunächst die Fragen: Sind solche Cyclen, die man als β -Ketophostone ⁺ und -phostame bezeichnen könnte, stabil, und kann die P=O-Gruppe analog einer C=O-Gruppe in 1,3-Dicarbonylverbindungen die Enolisierung der Ketogruppe fördern und ein Anion mesomeriestabilisieren?

Als ähnliche Verbindungen sind von L.D. Quin ^{9,10)}, K. Forner ¹¹⁾ und anderen Autoren ¹²⁻¹⁵⁾ cyclische Phosphinoxide VI und VII beschrieben worden.



VI



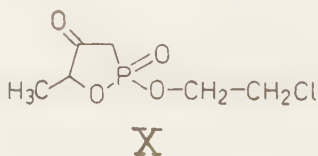
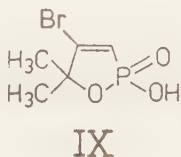
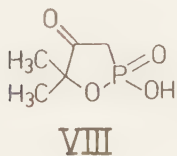
VII

⁺ Die Bezeichnung Phostone - in Analogie zu den Lactonen - geht auf einen Vorschlag von J.B. Conant zurück ⁸⁾.

VI liegt nach Interpretation der Spektraldaten vorwiegend in der Enolform vor. Im Gegensatz dazu konnte bei acyclischen β -Ketophosphonsäuren kein über 1⁰/oo hinausgehender Enolanteil gefunden werden ¹⁶⁾. Offenbar ist bei VI die P=O-Gruppe in der Lage, das Enol zu stabilisieren. Quin schreibt dies hauptsächlich den guten Acceptoreigenschaften der P=O-Gruppe bei H-Brückenbindungen zu, schließt aber auch konjugative Kräfte, nämlich Stabilisierung durch d-p-Resonanz mit der enolischen Doppelbindung, nicht aus. Er stützt sich dabei auf Versuche von Kabachnik an Vinylphosphonaten ¹⁷⁾, der trotz Nichtplanarität des Systems konjugative Wechselwirkungen feststellte.

Forner fand bei den von ihm synthetisierten Verbindungen der allgemeinen Struktur VII typische Farbreaktionen mit FeCl₃-Lösung und momentane Entfärbung von Bromwasser. Molmassebestimmungen und IR-Spektren weisen auf Dimerisierung über intermolekulare Wasserstoffbrücken hin.

Erstaunlich sind im Lichte dieser Befunde Angaben von R.S. Macomber ¹⁸⁾, der aus einer Allenoxidphosphonsäure im Gemisch mehrerer Substanzen das 4-Keto-1,2-oxaphospholan VIII erhalten hatte, wobei dieses nur als Salz des Dicyclohexylamins zu fassen war.



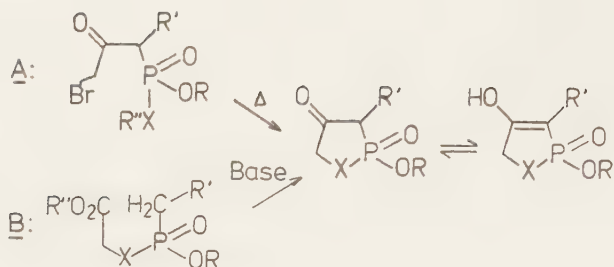
Macomber berichtet, daß VIII sehr leicht hydrolisiert. Er führt dies überraschend auf den d e stabilisierenden Einfluß der Ketogruppe zurück, da, wie er argumentiert, von ihm ebenfalls dargestelltes 4-Brom-1,2-oxaphospholan IX ^{19,20)} keine Tendenz zur Ringöffnung zeige. Von anderen Arbeitsgruppen ²¹⁻²⁵⁾ - meist ebenfalls von 1,2-Alkadien-phosphonsäuren ausgehend - hergestellte Halogenverbindungen wie IX scheinen entsprechend stabil zu sein.

Ohne Angabe seiner Eigenschaften wird in der Literatur über das Phoston X referiert ²⁶⁾. Die Herstellung erfolgte auf einem interessanten, allerdings nicht verallgemeinerungsfähigen Weg aus Diacetyl und Ethylenglykol-phosphorigsäureesterchlorid; eine Ausbeuteangabe ist im Referat nicht enthalten.

Die Herstellung der Phostame des Typs IV ist unseres Wissens noch nicht beschrieben. Es mußte daher zunächst eine möglichst allgemein anwendbare Darstellungsmethode für die gewünschten Phostone und Phostame gefunden werden.

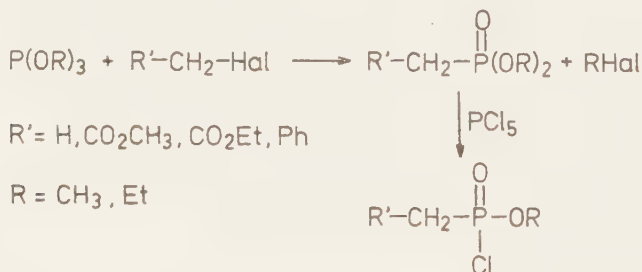
2. Herstellung der Phostame und Phostone

Für die Synthese der von uns gewünschten Verbindungen schienen zwei Wege erfolgversprechend:



Nach einigen Vorversuchen entschieden wir uns zur Durchführung des Reaktionsverlaufes B.

Die dazu benötigten Phosphonsäuredialkylester stellten wir durch Michaelis-Arbusov-Reaktion nach bekannten Vorschriften (27-29) dar.

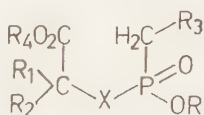


Der Austausch nur einer Estergruppe gegen Chlor gelingt bei Zugabe äquimolarer Mengen von Phosphorpentachlorid in Tetra-chlorkohlenstoff, wobei der Reaktionsansatz nicht über 40° erwärmt werden darf, da sonst unerwünschte Zweifachchlorierung auftritt (30-32).

Trotz erheblicher Thermolabilität dieser Phosphonsäureester-chloride war eine Destillation im Hochvakuum unerlässlich.

Versuche, undestillierte Produkte weiter umzusetzen, komplizierten die Folgereaktionen und wurden wieder aufgegeben.

Zu Lösungen frisch destillierter Phosphonsäureesterchloride in trockenem Benzol tropften wir nun langsam bei 0° verschieden substituierte Glykolsäure- bzw. Sarkosinester; anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und noch einige Stunden gerührt. Als HCl-Fänger diente überschüssiges Triethylamin.



Tab. 1: Phosphonsäurediester und -esteramide 1-10

Verb.	X	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
<u>1</u>	N-CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃
<u>2</u>	N-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
<u>3</u>	N-CH ₃	Et	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃
<u>4</u>	N-CH ₃	Et	H	H	CO ₂ Et	CH ₃
<u>5</u>	N-CH ₃	Et	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃
<u>6</u>	N-CH ₃	Et	H	H	Ph	CH ₃
<u>7</u>	O	Et	H	H	CO ₂ Et	C ₄ H ₉
<u>8</u>	O	Et	CH ₃	H	CO ₂ Et	Et
<u>9</u>	O	Et	H	H	Ph	C ₄ H ₉
<u>10</u>	O	Et	CH ₃	H	Ph	Et

Die Umsetzungen verliefen in allen Fällen zufriedenstellend, nur bei der Reaktion von Methylmilchsäureestern mit Phosphonesterchloriden konnte man keine cyclisierungsfähigen Produkte isolieren.

Prinzipiell ließen sich alle neuen Verbindungen (Tab. 1) durch Destillation im Hochvakuum reinigen. Da jedoch dabei mehr oder weniger Zersetzung eintrat, wurden zur nachfolgenden Cyclisierung jeweils die Rohprodukte verwendet.

Auf eine Besonderheit des Phosphors bezüglich der NMR-spektroskopischen Auswertung soll hier eingegangen werden. Der Phosphor weist - bei einer Massenzahl von 31 - einen Kernspin von $I = 1/2$ auf und zeigt deshalb im Kernresonanzspektrum gleiche Eigenschaften wie der Wasserstoff. Es treten - auch bei zwischenstehenden, im NMR-Spektrum inaktiven Stickstoff- und Sauerstoffatomen - mit zur Resonanz fähigen Protonen manchmal über bis zu 5 Bindungen Kopplungen auf, deren Kopplungskonstanten maximal 40 Hz betragen können ^{33,34}).

Als Beispiel zeigt Abb. 1 das NMR-Spektrum des Phosphonesteramids 3 ⁺.

Die größte Kopplung ($J = 21$ Hz) weist das Dublett für $P-CH_2$ - bei $\delta = 3,06$ auf. Die aufgespaltenen Signale bei $\delta = 3,92$ ($J = 11$ Hz) und $\delta = 2,73$ ($J = 9$ Hz) für $P-N-CH_2$ - bzw. $P-N-CH_3$ sind besonders wichtig, da sie den Erhalt der hydrolyseempfindlichen

⁺Sofern nicht anders vermerkt, wurden alle in dieser Arbeit wiedergegebenen NMR-Spektren in $CDCl_3$ aufgenommen.

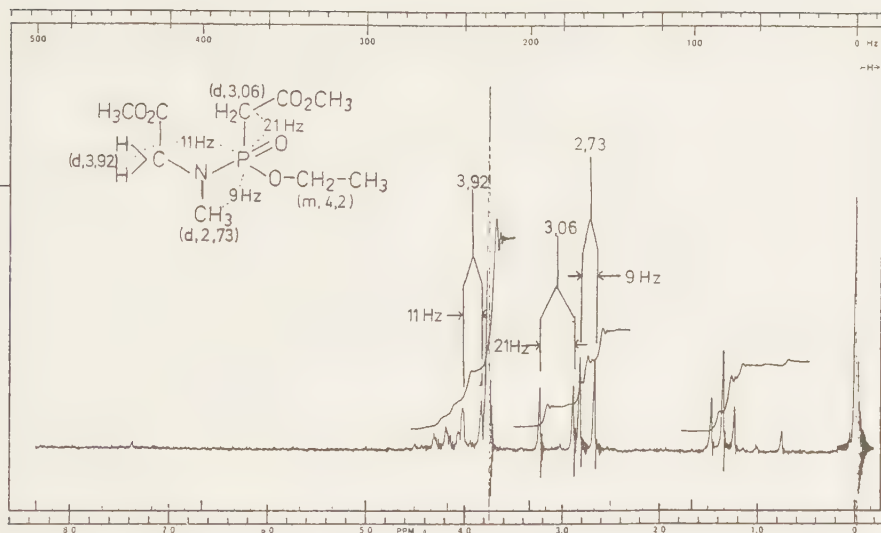
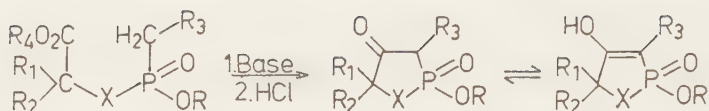


Abb. 1: NMR-Spektrum von **3** in CDCl_3

P-N-Bindung anzeigen. Die ebenfalls durch den Phosphorkern bedingte weitere Aufspaltung der $\text{O}-\text{CH}_2$ -Protonen ist im einzelnen nicht erkennbar – man charakterisiert sie als Multiplett.

Cyclisierung

Der Ringschluß zu β -Ketophostonen und -phostamen sollte unter den Bedingungen einer intramolekularen Esterkondensation durchführbar sein.



Tab. 2: β -Ketophostame und -phostone

Verb.	X	R	R ₁ /R ₂	R ₃	pk _s	λ_{max}^+	Ausbeute
<u>11</u>	N-CH ₃	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	H	7,5	219	40%
<u>12</u>	N-CH ₃	Et	H/H	CO ₂ CH ₃	3,2	208,250	45%
<u>13</u>	N-CH ₃	Et	H/H	CO ₂ Et		208,253	40%
<u>14</u>	N-CH ₃	Et	CH ₃ /CH ₃	CO ₂ CH ₃		216,252	45%
<u>15</u>	N-CH ₃	Et	H/H	Ph	6,1	215,281	70%
<u>16</u>	O	Et	H/H	CO ₂ Et	1,6	248	35%
<u>17</u>	O	Et	CH ₃ /H	CO ₂ Et	1,4	236	25%
<u>18</u>	O	Et	H/H	Ph	4,6	214,278	30%
<u>19</u>	O	Et	CH ₃ /H	Ph	4,8	215,278	20%

R₄ = CH₃ (11-15), Et (17 und 19) und C₄H₉ (16 und 18)

Zunächst wurde versucht, die offenkettigen Phosphonsäureester und -esteramide mit Natriumethylat in trockenem Ethanol durch Rückflußerhitzen zu cyclisieren. Doch nur bei den durch eine zusätzliche Estergruppe aktivierten Verbindungen reichte die Basizität des verwendeten Kondensationsmittels aus, um

⁺Die hier und im folgenden Text angegebenen UV-Maxima wurden, falls nicht anders angegeben, in Ethanol gemessen.

Außerhalb der Tabellen sind der Formel die Absorptionsmaxima ohne nähere Bezeichnung beigegefügt.

zum gewünschten Produkt zu kommen. Für den Ringschluß der Verbindungen mit $R_3 = \text{Ph}$ und H erwies sich überschüssiges Natriumhydrid in Dimethylformamid als geeignet. An sich konnten natürlich auch bei $R_3 = \text{CO}_2\text{R}$ diese Bedingungen angewandt werden, doch traten hierbei vermehrt Nebenprodukte auf, die die Kristallisation der entstandenen Verbindungen störten. Auf andere Weise, z.B. mit elementarem Natrium in Benzol oder Dimethoxyethan, konnte ebenfalls Cyclisierung erreicht werden, doch waren keine Vorteile gegenüber den erstgenannten Reaktionsbedingungen festzustellen.

Das von G. Drasch bei den analogen Sultamen und Sultonen beobachtete Absinken der Ausbeute von 5-substituierten zu den in 5-Stellung unsubstituierten Cyclen trat nicht ein, sofern in 3-Stellung eine aktivierende Gruppe wie Ester- oder Phenylrest stand.

Die neuen Heterocyclen geben alle eine deutliche FeCl_3 -Reaktion und liegen nach den NMR-Spektren, mit Ausnahme von 11, enolisiert vor. Im Unterschied dazu wurden bei den analogen β -Ketosultamen und -sultonen teilweise Tautomerengleichgewichte mit erheblichem Anteil der Ketoform gefunden ³⁾.

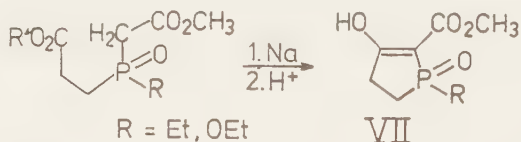
Eine Besonderheit der neuen Cyclen scheint die Tatsache zu sein, daß sie - bis auf die Phenylverbindungen - sowohl in Wasser wie auch den meisten organischen Solventien gut löslich sind.

In den IR-Spektren ⁺ treten bei allen Verbindungen intensive

⁺Die IR-Angaben in dieser Arbeit beziehen sich auf KBr-Preßlinge.

und breite Schwingungen bei 2300 bis 2700 cm^{-1} auf, die für H-Brücken mit der P=O-Gruppe typisch sind ³⁵⁾. Die P=O-Gruppe selbst erfährt im Cyclus gegenüber den offenen Phosphonsäureestern keine Verschiebung, wie das bei der Carbonylbande in γ -Lactonen der Fall ist ³⁶⁾.

Forner, der oben erwähnte P-Analoge des Cyclopentadion-1,3(VII) darstellte, indem er β -Ethoxycarbonylethylphosphorylverbindungen auf dem auch von uns gewählten Weg synthetisierte, hatte bei der Darstellung von β -Ketophospholanonoxiden große Schwierigkeiten.



Seine geringen Ausbeuten von 2,8 bzw. 5,5% erklärt er mit der Tatsache, daß diese Verbindungen als cyclische Trisacylmethanderivate unter den Bedingungen ihrer Entstehung (elementares Natrium in 1,2-Dimethoxyethan oder Toluol) eine weitgehende P-C-Spaltung erlitten.

Gemessen daran sind die von uns erzielten Ausbeuten an Phostamen und Phostonen sehr hoch, insbesondere wenn man berücksichtigt, daß die Neigung von cyclischen P-O- und P-N-Gruppen zur Hydrolyse sicherlich Anlaß zur Bildung weiterer Nebenprodukte ist ³⁷⁻⁴⁰⁾.

Nicht zum erwarteten unsubstituierten Ring gelangten wir allerdings bei der Umsetzung von 1 mit Natriumhydrid in DMF. Man erhielt zwar auch ein Salz und daraus - nach Ansäuern und Ausschütteln - farblose Kristalle, die eine typische Farbreaktion mit FeCl_3 -Lösung gaben. Es hat aber, wie das NMR-Spektrum (Abb. 2) zeigt, offenbar kein Ringschluß, sondern eine Esterkondensation an der Methylengruppe stattgefunden.

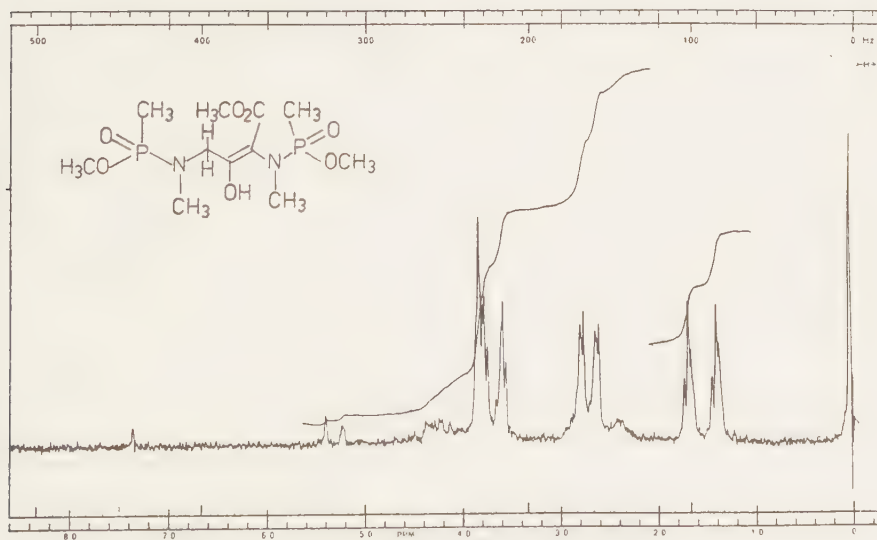
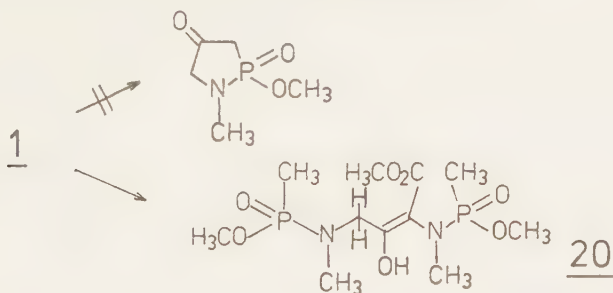


Abb. 2: NMR-Spektrum von 20 in CDCl_3

Im NMR-Spektrum von 20 entspricht das Singulett bei $\delta=3,88$ nur einer Carbonsäuremethylestergruppe, während die drei durch den Phosphor aufgespaltenen Signale für CH_3 , NCH_3 und OCH_3 jeweils zwei dieser Gruppen repräsentieren. Besonders das Dublett bei $\delta=1,60$ ($J=18$ Hz) beweist, daß auf keinen Fall Ringschluß zum Phostam stattgefunden hat. Daß die wegen ^{31}P -Kopplung auftretenden Dubletts noch mehrfach aufgespalten sind, mag am asymmetrischen Phosphor ⁴¹⁾ und der Starrheit der sterischen Anordnung in der Umgebung solcher P-Zentren liegen ⁴²⁾.

Im IR-Spektrum zeigt die OH-Bande bei 3400 cm^{-1} , daß keine Chelatisierung besteht; außerdem läßt sich durch die C=O-Bande bei 1750 cm^{-1} der noch vorliegende Ester nachweisen.

Man versuchte nun, den Methylether von 20 herzustellen, da dieser auf jeden Fall zum 5-Alkylidenphostam cyclisierbar sein sollte. Die Methylierung mit Diazomethan verlief jedoch uneinheitlich.

3. Azaphospholine

3.1. Struktur



Während sich, wie kurz erläutert wurde, die Phosphonesteramide 3-5 mit Natrium-ethylat bzw. -methylat in Ethanol/Methanol

cyclisieren ließen, setzten wir zur Kondensation von 2 und 6 Natriumhydrid in Dimethylformamid ein. Nach Ansäuern und mehrmaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid erhielten wir die - mit Ausnahme von 15 - extrem gut wasserlöslichen Substanzen 11-14 (Tab. 2), die typische Färbungen mit wäßriger FeCl_3 -Lösung gaben: Rötlich bei 11-14, blauviolett bei 15.

Die pK_s -Werte in Wasser (Tab. 2) sind stark vom Substituenten in 3-Stellung abhängig; sie liegen zwischen 3,2 und 7,5 und entsprechen in etwa den bei Tetramsäuren und den analogen β -Ketosultamen gefundenen Werten.

Daß auch die 3-unsubstituierte Verbindung 11 in festem Zustand als Enol vorliegt, läßt sich aus dem IR-Spektrum (Abb. 3a) ableiten.

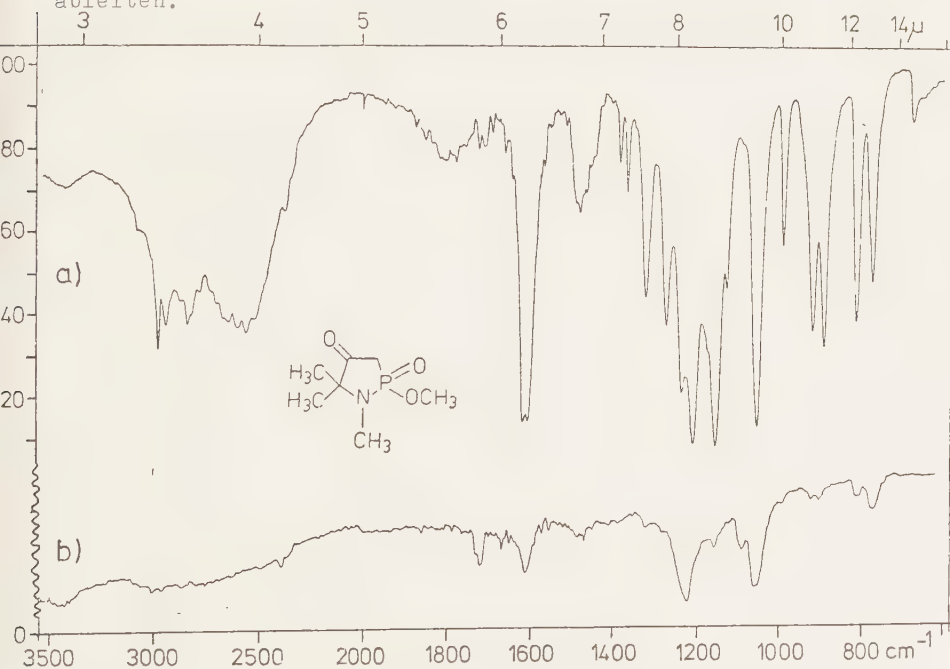
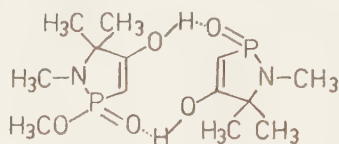


Abb. 3: IR-Spektrum von 11 in KBr (a: 1 mg/g ; b: 0,1 mg/g KBr)

Zwischen 2700 und 2500 cm^{-1} findet sich eine breite OH-Schwingung und im Doppelbindungsbereich zeigt sich nur die sehr ausgeprägte C=C-Bande bei 1600 cm^{-1} . Eine breite, bei tiefer Wellenzahl liegende OH-Bande, sonst nur bei Säuren so ausgeprägt, weisen auch β -Diketone auf, insbesondere Cyclohexandione mit Werten von 2630 bzw. 1605 cm^{-1} und das Phospholan-3-on von Quin^{9,43}). Daß dies mit der Ausbildung von dimeren Strukturen zusammenhängt, wird durch den O-O-Abstand ($2,59\text{ \AA}$) bei der Röntgenstrukturanalyse von cyclischen 3-Keto-phosphinoxiden bewiesen⁴⁴). Es liegt daher nahe, auch für 11 Dimere zu formulieren.



Im Einklang mit dieser Vorstellung treten bei erheblich ver-ringerter Konzentration von 11 zusätzlich Banden der Keto- und Enolmonomeren auf. Die Carbonylschwingung bei 1720 cm^{-1} hat etwa die gleiche Intensität wie die C=C-Schwingung bei 1600 cm^{-1} . Trotz der geringen Größe der einzelnen Banden läßt sich weiterhin aussagen, daß neben einer schwachen OH-Bande bei 2600 cm^{-1} eine im Vergleich dazu stärkere bei 3400 cm^{-1} auftritt (Abb. 3b).

Im NMR-Spektrum (Abb. 4) müßte das Vinylproton der Enolform im Bereich von $\delta=5,0$ als Dublett mit einer Aufspaltung von etwa 20 Hz erscheinen. Dies ist jedoch weder in CDCl_3 - noch in d_6 -DMSO -Lösung der Fall. Stattdessen sehen wir - teilweise

verdeckt durch das Dublett der NCH_3 -Gruppe - zwischen $\delta=2,6$ und $3,0$ eine Reihe von Signalen, die dem Integrationsverhältnis nach zwei Protonen entsprechen und gegen D_2O austauschbar sind.

Diese komplizierte Aufspaltung erklärt man mit der Aufhebung der magnetischen Äquivalenz der Methylenprotonen durch das benachbarte Chiralitätszentrum der Phosphonestergruppe ^{41,45}). Dazu kommt, daß mit der Carbonylgruppe ein weiteres π -System unmittelbar in Nachbarschaft ist, das, wie beschrieben ⁴⁶), ebenfalls Nichtäquivalenz der CH_2 -Gruppe bedingt. Die 5-ständige Dimethylgruppe dürfte auch wegen der Asymmetrie des Phosphors zwei separate Singulets im Abstand von 2 Hz geben.

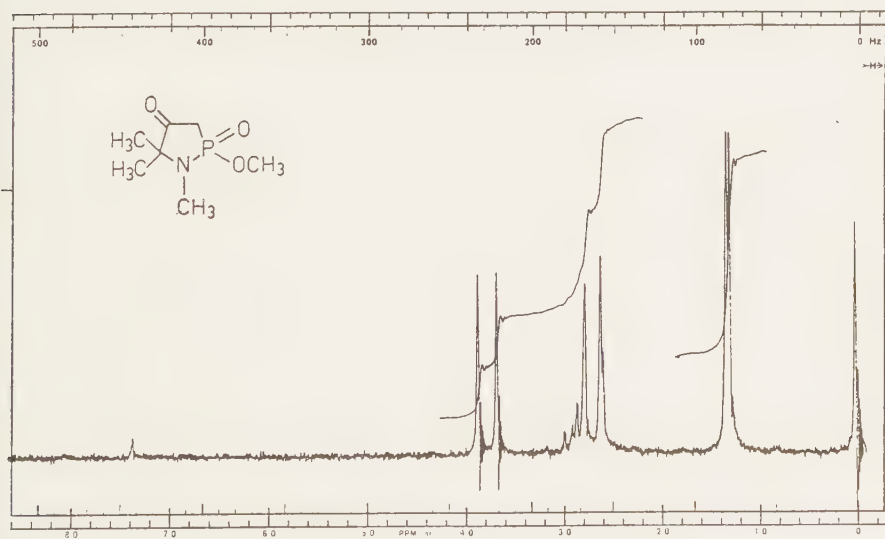


Abb. 4: NMR-Spektrum von 11 in CDCl_3

Die Spektren ergeben also, daß 11 in festem Zustand weitgehend oder ausschließlich in der Enolform, in Lösung jedoch in der Ketoform vorliegt.

Aufschluß über 11 gibt auch das Massenspektrum. Von der Molmasse $m/e = 191$ werden $15(\text{CH}_3)$, bzw. $28(\text{C}=\text{O})$ und $31(\text{OCH}_3)$ abgespalten.

Im Unterschied zu 11 liegen die Verbindungen 12-14, die mit einer die Enolisierung fördernden Carbalkoxygruppe substituiert sind, ausschließlich in der Enolform vor.

Das IR-Spektrum z.B. von 12 weist eine breite OH-Bande bei 2500 bis 2300 cm^{-1} auf; die C=C-Schwingung erscheint bei 1610 cm^{-1} . Im Carbonylschwingungsbereich findet sich einzig bei 1670 cm^{-1} eine scharfe Bande, die wohl der Ester-C=O-Schwingung zuzuordnen ist. Die auffällige Verschiebung zu niedrigerer Wellenzahl wurde bereits bei Tetron- und Tetramsäuren beobachtet ^{47,48}). Sie dürfte durch intramolekulare Wasserstoffbrücken bedingt sein.

Das NMR-Spektrum von 12 zeigt in d_6 -DMSO wie auch in CDCl_3 (Abb. 5) eine breite Absorption bei $\delta = 8,40$, die dem OH-Proton entspricht und bei Zugabe von D_2O verschwindet. Beweisend für das intakte Ringsystem ist das Auftreten zweier charakteristischer Dubletts bei $\delta = 2,75$ ($J = 9\text{ Hz}$) und $3,79$ ($J = 9\text{ Hz}$). Die durch P bedingte Verdopplung der Signale schließt die Hydrolyse der labilen P-N-Bindung aus.

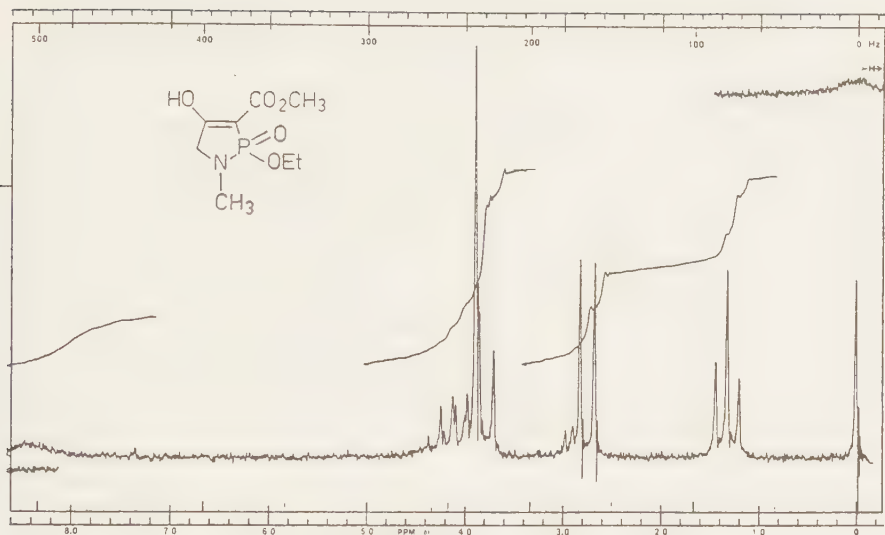


Abb. 5: NMR-Spektrum von 12 in CDCl_3

Das im Gegensatz zu den anderen Azaphospholinen nicht wasserlösliche 15 liegt dem NMR-Spektrum nach - aufgenommen in $\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$ - ebenfalls als Enol vor. Das Signal für OH tritt zusammen mit den aromatischen Protonen bei etwa $\delta=7,5$ in Resonanz; es fehlt jeder Hinweis auf ein in 3-Stellung stehendes Proton.

Im IR-Spektrum deutet allerdings - neben einer breiten OH-Bande bei 2500 cm^{-1} und einer intensiven $\text{C}=\text{C}$ -Bande bei 1640 cm^{-1} - eine schwach ausgebildete $\text{C}=\text{O}$ -Schwingung bei 1770 cm^{-1} auf einen geringen Anteil der Ketoform hin.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten dieser Phostame gegen Säuren und Laugen. Alle eingesetzten Verbindungen zersetzten sich beim 1-stündigen Erhitzen sowohl mit wäßriger 3 N HCl als auch mit wäßriger 3 N NaOH; sie sind also weder säure- noch alkalistabil. Hydrolyseprodukte konnten nicht isoliert werden. Selbst beim Erhitzen der Carbomethoxyverbindung 12 in Wasser bzw. in Essigester oder Nitromethan mit molarem Anteil von Wasser - unter diesen Bedingungen ⁴⁹⁻⁵¹⁾ läßt sich bei α -Alkoxy-carbonyl-tetron- und -tetramsäuren Verseifung und Decarboxylierung zu 3-unsubstituierten Verbindungen erreichen - trat Zersetzung ein.

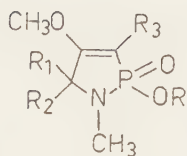
Die Stabilisierung durch das neu entstandene 5-Ringsystem ist also nicht im erhofften Ausmaß eingetreten.

3.2. Reaktionen in 4-Stellung

Die Phostame sind jedoch - trotz augenscheinlicher Hydrolyseempfindlichkeit - für eine Reihe weiterer Reaktionen geeignet.

Methylierung

Die Verbindungen 11-15 reagieren glatt mit etherischer Diazomethanlösung zu den Methoxyverbindungen 20-23 (Tab. 3).



Tab. 3: Enolether 21- 24

Verb.	R	R ₁ -R ₂	R ₃	$\lambda_{\max}(\text{nm})$
<u>21</u>	CH ₃	CH ₃	H	210
<u>22</u>	Et	H	CO ₂ CH ₃	223
<u>23</u>	Et	H	CC ₂ Et	229
<u>24</u>	Et	H	Ph	208,254

Dabei ist die erfolgreiche Methylierung von 11 insofern bemerkenswert, weil Quin sein gleichfalls enolisierendes Phospholan-3-on VI nur nach langer Reaktionszeit und Lewis-Säure-katalysiert in schlechten Ausbeuten mit Diazomethan umsetzen konnte.

Die O-Alkylierung bestätigt uns die fehlende FeCl₃-Reaktion und die fehlenden OH-Banden im IR-Spektrum in Verbindung mit Signalen für Methoxygruppen im NMR-Spektrum.

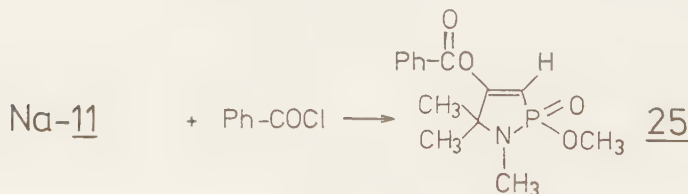
Dem entsprechen auch die weiteren zu erwartenden Änderungen in den Spektren. So weist 21 bei $\delta=4,62$ ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J=17$ Hz auf; dies entspricht bezüglich Lage und Größe einem in Nachbarschaft zu Phosphor stehendem Vinylproton. Im IR-Spektrum von 22 und 23 ist durch den Wegfall der Chelatisierung die Esterbande um 40 cm^{-1} (nach 1710 bzw. 1720 cm^{-1}) gegenüber der Ausgangsverbindung

verschoben. Entsprechend beobachtet man in den UV-Spektren hypsochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima um etwa 25 nm.

Wie man annehmen mußte, bringt auch die Methylierung keine zusätzliche Stabilisierung. DC-Proben zeigen sowohl bei Behandlung mit verdünnten Säuren, als auch mit Alkoholat bzw. wäßriger Lauge Zersetzung an.

Acylierung

Setzt man das Natriumsalz von 11 mit Benzoylchlorid in Ether um, so erhält man unter NaCl-Abscheidung farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 68°.



Wir konnten keine Färbung mit FeCl₃-Lösung feststellen. Dies deutet darauf hin, daß 11 am Sauerstoff acyliert worden ist. Als Bestätigung finden wir im NMR-Spektrum (Abb. 6) bei $\delta=6,22$ ein Dublett mit $J=19$ Hz für das Vinylproton; das Signal erscheint - verglichen mit 21 - allerdings weit paramagnetisch verschoben. Die Methylgruppen treten als zwei Signale im Abstand von 4 Hz auf.

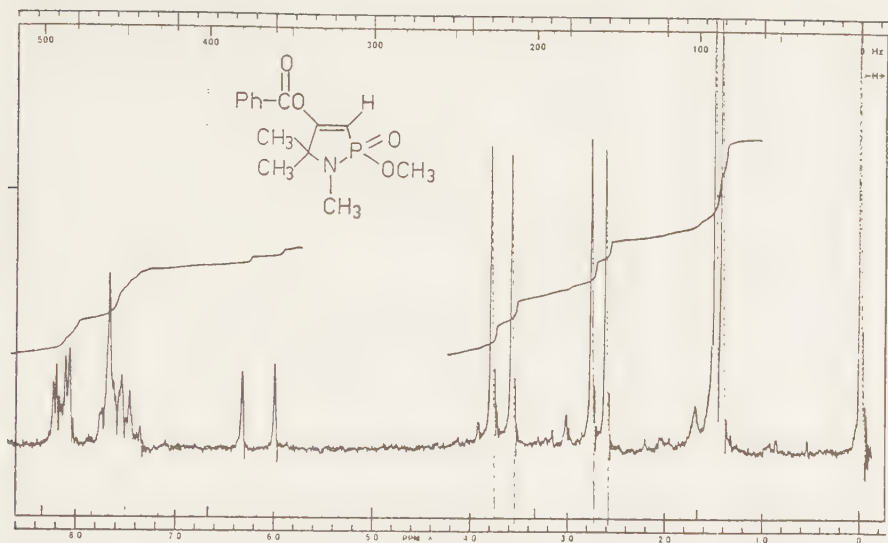
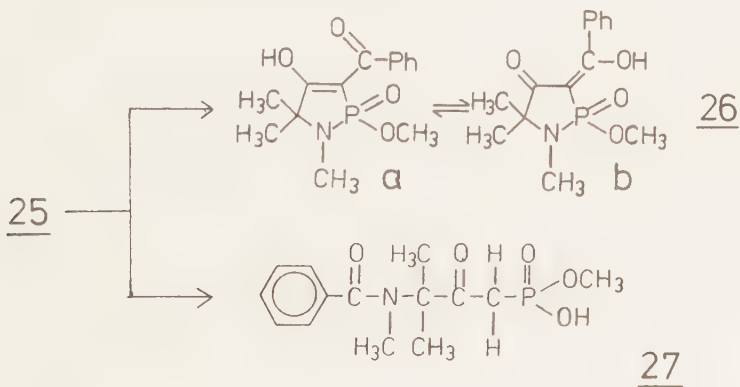


Abb. 6: NMR-Spektrum von 25 in CDCl_3

Die bereits bei O-Acyl-tetron- und -tetramsäuren mögliche Fries-analoge Umlagerung zum C-Acylprodukt ^{48,49)} sollte bei 25 ebenfalls gelingen. Wir erhitzen dazu 25 in Essigester unter Zusatz von Kaliumcarbonat und etwas 11.



Angestrebtes 26 erhielten wir aber nur bei völligem Feuchtigkeitsausschluß in mäßigen Ausbeuten. Da der Grund hierfür in der großen Hydrolyseempfindlichkeit des Phostamgerüsts liegen dürfte, wurde versucht unter Katalyse von Lewis-Säuren umzulagern ⁵²). Trotz vieler analoger Beispiele konnten wir aber auf diese Weise - auch bei unterschiedlichen Umsetzungsbedingungen - kein 26 erhalten.

26, eine farblose Substanz, gibt eine intensiv rote FeCl_3 -Reaktion. Sie löst sich in den üblichen polaren Lösungsmitteln wie Ethanol, Aceton und auch Chloroform gut, wie 15 allerdings kaum in Wasser.

Im NMR-Spektrum von 26 ist kein Signal für ein Methinproton vorhanden, stattdessen findet sich bei $\delta=7,6$ ein breites Singulett (gegen D_2O austauschbar) für OH.

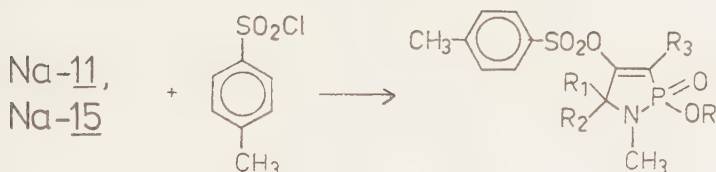
Im IR-Spektrum ist die bei allen vergleichbaren Phostamen auftretende Bande bei 2500 cm^{-1} nur schwach ausgebildet, während die P=O -Absorption (1210 cm^{-1}) zu kleinerer Wellenzahl verschoben ist. Daher könnte, zumindest teilweise, das exocyclische Enol 26b vorliegen. Eine entsprechende Tautomeriemöglichkeit ist bei 3-Acyl-tetramsäuren diskutiert worden ^{53,54}).

Durch Methylierung mit Diazomethan gelangte man zu einem Produktgemisch, dessen Trennung uns nicht gelang.

Die Struktur des Nebenproduktes 27 ergibt sich aus dem NMR-Spektrum. Die aromatischen Protonen treten nur als Singulett auf, ein Dublett von 21 Hz steht - wie das Integrationsverhältnis zeigt - für die zwei Methylenprotonen. Schließlich beweist die nicht zum Dublett aufgespaltene NCH_3 -Gruppe die

Ringöffnung und damit die Bildung des Phosphonsäurehalb-
esters 27.

Sulfonierung



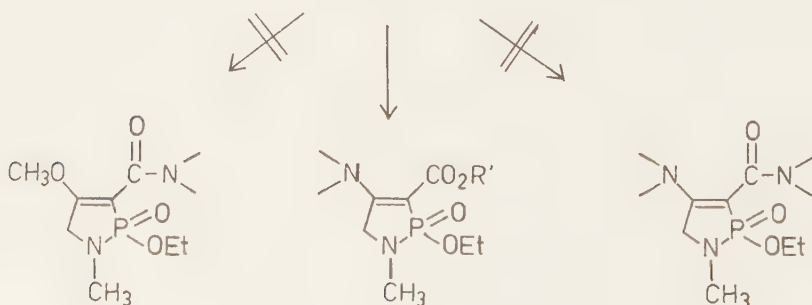
Tab. 4: Sulfonester 28 und 29

Verb.	R	R ₁ , R ₂	R ₃	$\lambda_{\max}(\text{nm})$
<u>28</u>	CH ₃	CH ₃	H	224
<u>29</u>	Et	H	Ph	204, 228

Wie die Acylierung, ließ sich mit den Natriumsalzen von 11 und 15 auch die Sulfonierung durchführen. Spektren und Analyse zeigen die Entstehung erwarteter O-Tosyllderivate. Beim Versuch einer Fries-analogen Umlagerung von 28 erhielten wir nur die Ausgangsverbindung und nicht identifizierbare Hydrolyseprodukte.

Von Interesse war die Untersuchung, wie die Tosylester 27 und 28 mit Aminen reagieren, da auf diesem Wege die auf andere Weise nicht erhältlichen Enamine gewonnen werden könnten.

Die gewünschte Umsetzung trat jedoch nicht ein. Aus beiden Ausgangsverbindungen entstand als Hauptprodukt das Sulfonamid. Daneben bildeten sich, bei geringer Zersetzung, die Phostame 11 und 15.



Tab. 5: Enamine 30 - 33

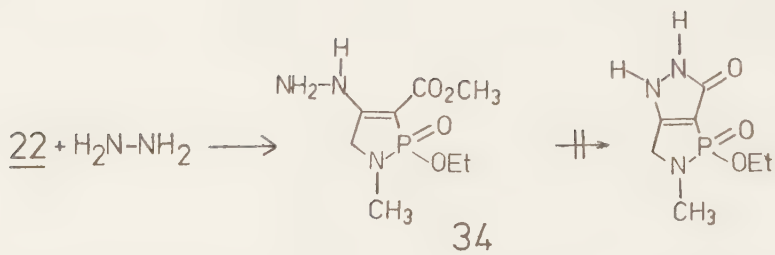
Verb.	R'	N	$\lambda_{\max}(\text{nm})$
<u>30</u>	CH ₃	NH ₂	218,250
<u>31</u>	CH ₃	NH-CH ₂ -Ph	206,269
<u>32</u>	CH ₃		206,278
<u>33</u>	Et	NH-CH ₂ -Ph	206,268

Zunächst zeigen die Spektren, daß das Phostamgerüst bei Behandlung mit Aminen in ethanolischer Lösung stabil ist, d.h. keine Ringöffnung stattfindet. Analyse und Spektren zeigen ferner, daß auch in überschüssigem Amin und bei verlängerter Reaktionszeit nur jeweils ein Alkoxyrest ausgetauscht wird. Klarheit darüber, um welchen es sich dabei handelt, verschafft das NMR-Spektrum von 33. Das Intensitätsverhältnis der Protonen zeigt zwei Ethoxyreste; es fehlt die Methoxygruppe - also muß die 4-Stellung substituiert worden sein, wie dies auch von analogen Tetramsäurederivaten bekannt ist.

Die IR-Spektren der erhaltenen Enamine haben - wie von ähnlichen Verbindungen bekannt ist ⁵⁵⁾ - Carbonylbanden, deren Wellenzahlen um bis zu 40 cm⁻¹ niedriger als die der Ausgangsverbindungen liegen.

Durch Umsetzung der Phostame 11-15 mit Aminen am Wasserabscheider waren die betreffenden Enamine nicht darstellbar.

Eine Möglichkeit zu Ringschlüssen bietet die Umsetzung von 22 mit bifunktionellen Aminen ⁵⁶⁾.

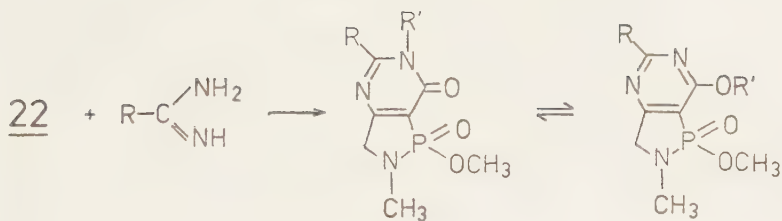


Mit Hydrazin erhält man in glatter Reaktion 34. Im IR-Spektrum erscheint bei 1625 cm^{-1} die chelatisierte Esterbande - im NMR-Spektrum ist die Methoxygruppe bei $\delta=3,60$ erhalten. Im übrigen zeigt das unveränderte Dublett der NCH_3 -Gruppe, daß keine Reaktion am Phosphor stattgefunden hat.

Die gewünschte Cyclisierung zum Pyrazolon konnte weder durch Erwärmen in Essigsäure noch durch trockenes Erhitzen erreicht werden. Ursache ist offenbar die zu große Spannung zweier annelierter Fünfringe.

Sterisch günstiger müßte die Angliederung eines 6-Ringes sein. Wie bekannt, entstehen aus vinylogenen Estern und Amidinen, insbesondere mit Benzamidin und Guanidin, Pyrimidinderivate ⁵⁷⁾.

Wir versetzten ethanolische Lösungen der freien Basen mit molaren Mengen des Enoethers 22. Schon beim Stehen bei Raumtemperatur kristallisierten farblose Verbindungen mit hohen Schmelzpunkten aus, die im DC typische Fluoreszenz im kurzwelligen UV ergaben. Sowohl 35 als auch 36 sind praktisch nur in Wasser gut löslich und unterscheiden sich damit von den bisher erwähnten Verbindungen.



Tab. 6: Azaphospholopyrimidine 35 - 37

Vert.	R	R'	$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$
<u>35</u>	Ph	H	259, 267, 294
<u>36</u>	NH ₂	H	255, 279
<u>37</u>	Ph	CH ₃	204, 264 (Sch), 280

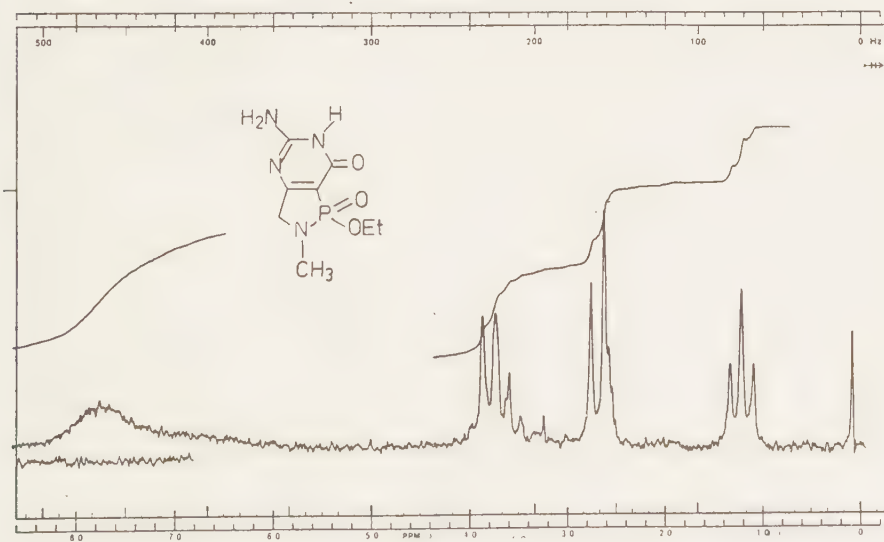


Abb. 7: NMR-Spektrum von 36 in d₆-DMSO

Beweisend für den angenommenen Reaktionsverlauf sind die NMR-Spektren von 35 und 36 (Abb. 7) in d_6 -DMSO. Die Kopplung P-N-CH₃ tritt bei beiden Verbindungen auf (δ =2,70 bzw. 2,68 mit jeweils J= 8 Hz) und zeigt damit das intakte Phostamgerüst an. Weiterhin läßt sich aussagen, daß keine Signale für Methoxygruppen vorhanden sind, sodaß Ringschluß eingetreten sein muß.

Bezüglich einer Unterscheidung der Tautomeren kann folgende Aussage gemacht werden: Das NMR-Spektrum von 35 ist wenig charakteristisch, es zeigt ein austauschbares Proton im Aromatenbereich. Da man im IR-Spektrum eine breite Bande bei 3400 cm^{-1} findet, liegt wahrscheinlich in festem Zustand die Hydroxypyrimidininform vor.

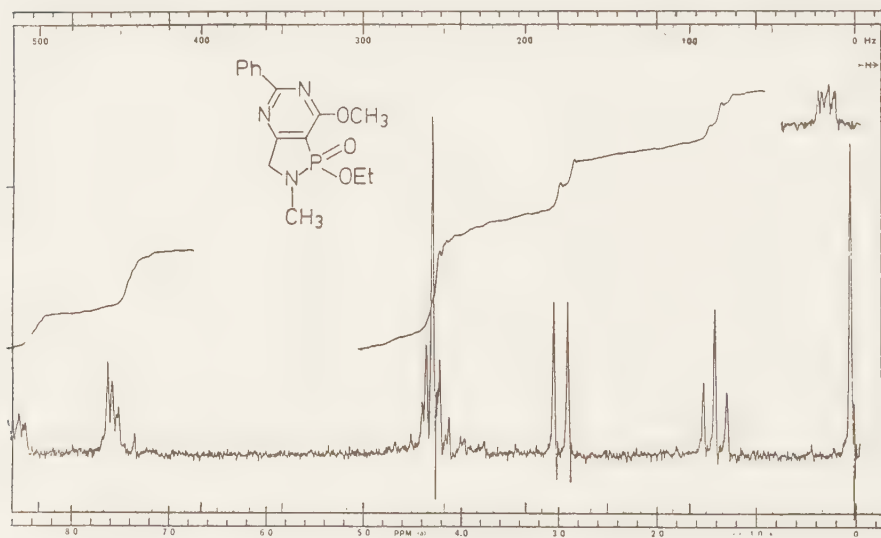
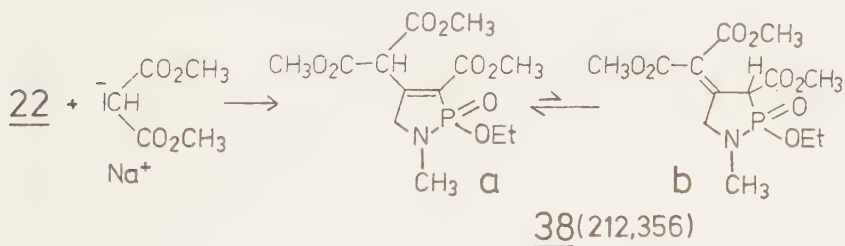


Abb. 8: NMR- Spektrum von 37 in CDCl₃

Bei Einwirkung von Diazomethan auf 35 in Ether/Methanol erhält man das Methoxypyrimidin 37; im NMR-Spektrum (Abb. 8) erscheint bei $\delta=4,24$ ein Singulett für die OCH_3 -Gruppe. Die bei den UV-Absorptionen von 35 und 37 auftretenden Unterschiede (siehe Tab. 6) deuten auf ein Tautomerengemisch bei Lösung von 35 hin.

Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen

Setzt man 22 mit dem Natriumsalz des Malonsäuredimethylesters um, so erhält man zunächst ein gefärbtes Salz, aus dem nach dem Ansäuern farblose Kristalle erhalten werden.



Das Malonester-Anion reagiert unter Methoxylaustausch in der aktivierten 4-Stellung zum Anion von 38. Das Salz scheint in Wasser beständig zu sein; die Färbung verschwindet nicht mit Essigsäure, erst durch starke Säuren wird 38 in Freiheit gesetzt. Die Frage, ob 38a oder 38b vorliegt, ist mit Hilfe des NMR-Spektrums (Abb. 9) zu klären. Für das Methinproton findet man bei $\delta=5,93$ ein Dublett mit $J=3$ Hz; diese kleine Kopp-

lungskonstante ist nur mit 38a vereinbar. In CDCl_3 -Lösung beobachtet man keinen Austausch gegen D_2O .

Von Tetram- und Tetronsäuren sind analoge Verbindungen bekannt; man kann jedoch aus den Spektren keine Aussage über die Tautomerie machen.

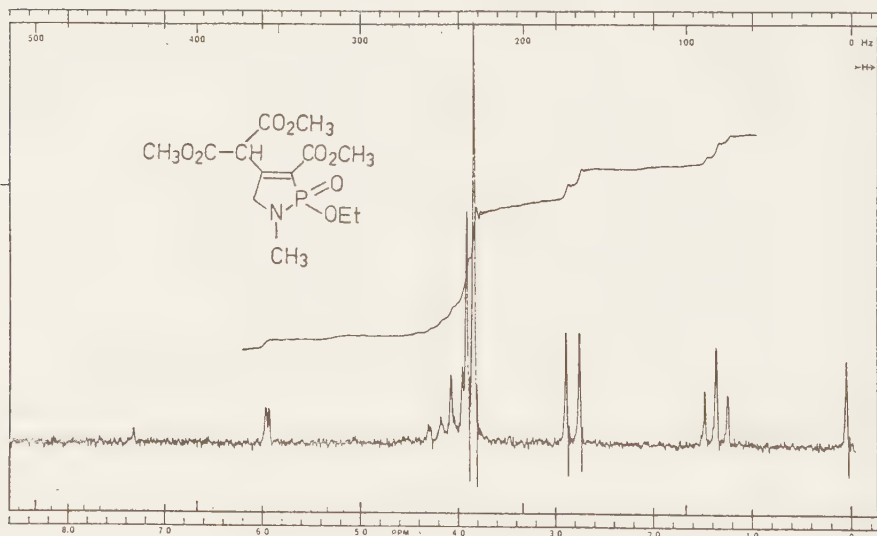
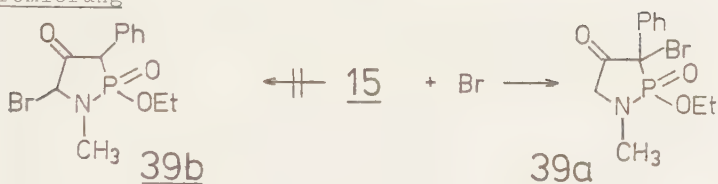


Abb. 9: NMR-Spektrum von 38 in CDCl_3

Der Versuch, 22 in gleicher Weise mit Cyanessigester umzusetzen, gelang zwar, wie das IR-Spektrum des isolierten Salzes mit einer Nitrilbande bei 2200 cm^{-1} ausweist, doch trat beim Ansäuern Zersetzung ein.

3.3. Reaktionen in 3-Stellung

Bromierung



Bei der Umsetzung von 15 mit Brom in Chloroform wird nach Analyse und Massenspektrum eine Monobromverbindung erhalten. Trotz sterischer Hinderung sollte man Bromierung am Enol ⁵⁸⁾ erwarten.

Dies beweist in erster Linie das IR-Spektrum. Die P=O-Absorption wird durch nahestehendes Brom sehr weit nach 1280 cm^{-1} verschoben. Im übrigen findet man bei 1760 cm^{-1} eine starke Carbonylschwingung - Banden für Doppelbindung und OH fehlen; dies wäre nach den bisherigen Erfahrungen für eine Formulierung 39b ungewöhnlich.

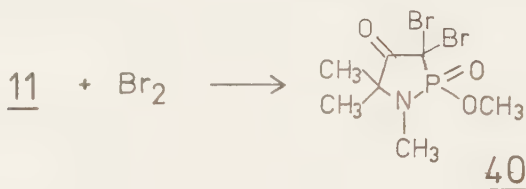
Im NMR-Spektrum sind die Protonen der Methylengruppe wegen benachbarter C=O-Funktion nicht äquivalent ⁴⁶⁾ und zeigen eine komplizierte Aufspaltung zwischen $\delta=3,2$ und $4,1$, wobei die Signale noch vom Multiplett der P-O-CH₂-Gruppe überlagert sind.

Aus dem Massenspektrum läßt sich ablesen, daß Brom entweder als Primärabspaltung eliminiert wird, oder aber aus den ersten Abbauprodukten austritt.

Bei der Behandlung von 39 mit Natriumborhydrid in methanolischer Lösung erhielten wir 15 zurück ⁵⁹⁾; andererseits wird

39 beim Erhitzen mit Natriummethylat nicht verändert.

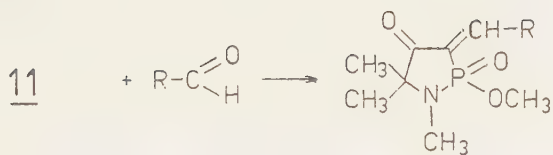
Die Bromierung von 11 ergibt nach säulenchromatographischer Reinigung nur das zweifach bromierte Produkt.



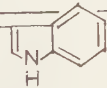
Sowohl das Massenspektrum, als auch das IR-Spektrum (C=O-Bande bei 1750 cm^{-1} , keine OH-Schwingung) und das NMR-Spektrum (Signale weder für OH noch für Vinyl-H) zeigen, daß 40 vorliegt. Dies stimmt mit den bei Sultonen gemachten Erfahrungen überein ³⁾, wo auch bei Einsatz nur eines Äquivalentes Brom hauptsächlich die dibromierte Substanz erhalten wurde.

Umsetzungen mit Aldehyden

Die Absicht, 11 als CH-acide Komponente mit Aldehyden zu kondensieren, konnte wegen der Labilität der P-N-Bindung nicht unter saurer Katalyse realisiert werden. Aber auch relativ milde alkalische Reaktionsbedingungen mit Piperidin in Ethanol führten nur bei Indolcarbaldehyd ⁶⁰⁾ zu einer einheitlichen Verbindung. Die Kondensation mit aromatischen Aldehyden wie Benzaldehyd oder Zimtaldehyd ließ sich mit Piperidinacetat in Benzol am Wasserabscheider erreichen.



Tab. 7: α -Alkylidenphostame 41 - 44

Verb.	R	λ_{max} (nm)
<u>41</u>	Ph	230, 319
<u>42</u>	Ph-Cl	230, 326
<u>43</u>	-Ph	240, 364
<u>44</u>		275, 417

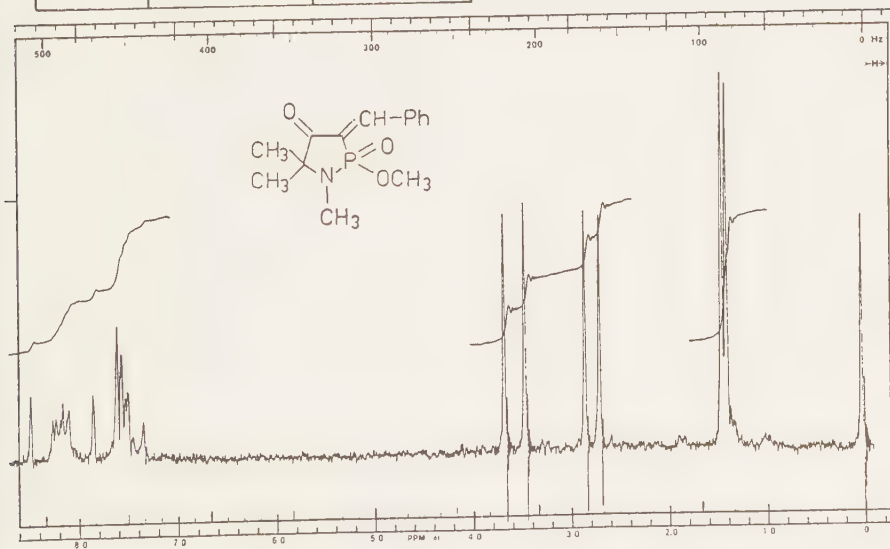
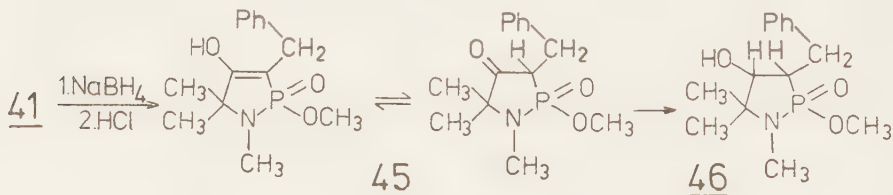


Abb. 10: NMR-Spektrum von 41 in CDCl₃

Anders als bei den entsprechenden Tetron- und Tetramsäuren konnten keine Alkyliden-bis-verbindungen isoliert oder im DC nachgewiesen werden.

Die IR-Spektren werden von zwei intensiven Banden für die C=O- und C=C-Schwingung dominiert; sie liegen z.B. für 41 bei 1720 und 1600 cm^{-1} . Im NMR-Spektrum (Abb. 10) überrascht die große Kopplungskonstante ($J = 38 \text{ Hz}$) für das Vinylproton.

Bei der Reduktion von 41 erhielten wir mit äquivalenten Mengen Natriumborhydrid die erwartete Benzylverbindung 45, während ein Überschuß an Reagenz unter weiterer Hydrierung zu 46 führt. Es ist bisher nicht gelungen, durch Wasserabspaltung aus 46 zur ungesättigten Verbindung zu kommen.

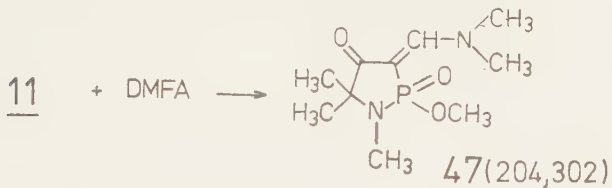


45 verhält sich ähnlich wie 11. Im IR-Spektrum liegt ausschließlich das Enol vor; das NMR-Spektrum zeigt in d_6 -DMSO/ CDCl_3 neben einem geringen Anteil der Enolform hauptsächlich die Ketoform.

Wie bei 45 kann man auch dem NMR-Spektrum von 46 entnehmen, daß das Phostamgerüst wegen der erhaltenen Phosphor-Kopplungen nicht verändert worden ist.

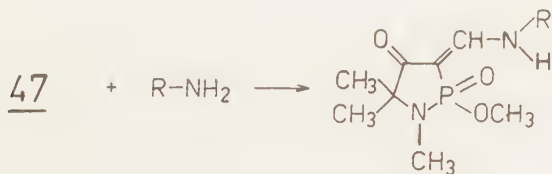
Umsetzungen mit DMFA und Folgeprodukte

Mit guten Ausbeuten verlief die Reaktion von 11 mit DMFA.



Im IR-Spektrum von 47 dürften die Banden bei 1675 und 1600 cm^{-1} den Schwingungen des Enaminoketons zuzuordnen sein. Die im NMR-Spektrum als Signale gleicher Intensität auftretenden Protonen der Dimethylaminogruppe sind eher mit der Beteiligung einer dipolaren Grenzstruktur zu erklären ⁶¹⁾, als daß man auf Stereoisomere schließen könnte. Vergleicht man die Signale der Vinylprotonen mit denen der Alkylidenverbindungen 41 und 42, so erscheinen sie nicht so weit paramagnetisch verschoben und ihre Kopplungskonstante fällt mit $J = 28 \text{ Hz}$ geringer aus.

47 läßt sich unter Austausch der Dimethylaminogruppe in andere Enaminoketone überführen.

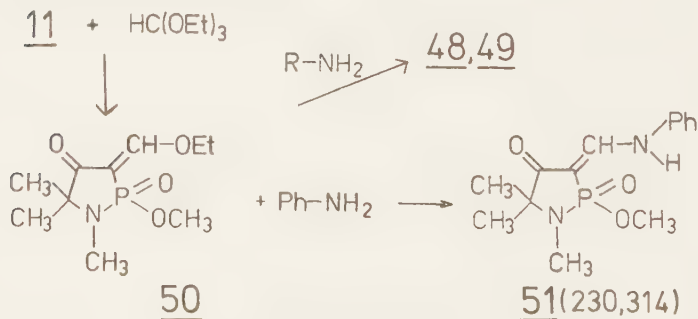


Tab. 8: Aminomethylen-phostame 48 und 49

Vern.	R	$\lambda_{\max}(\text{nm})$
<u>48</u>	CH_3	204,301
<u>49</u>	$\text{CH}_2\text{-Ph}$	208,301

Der Phostamring ist nach dem NMR-Spektrum erhalten. Die NH-Gruppierung veranlaßt ein breites Signal bei $\delta=10,5$ bzw. 10,8. Nach D_2O -Austausch ergeben die Vinylprotonen von 48 ein Doppeldublett ($J=11$ Hz) bei $\delta=7,48$; dies deutet darauf hin, daß gleichzeitig E- und Z-Form vorliegen. Bei 49 kann man wegen der bei ähnlicher chemischer Verschiebung absorbierenden aromatischen Protonen keine Aussage machen.

Die gleichen Verbindungen erhält man auch aus der Ethoxymethylenverbindung 50.



50 ist schwer zu reinigen und wird als Rohprodukt verwendet. Als neue Substanz wurde auf diesem Weg 51 erhalten, dessen Herstellung aus 47 Schwierigkeiten bereitet.

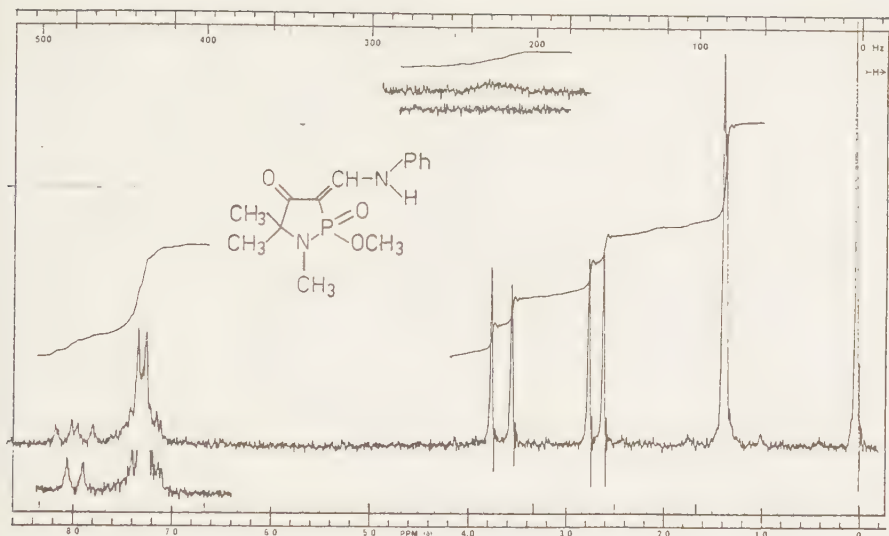
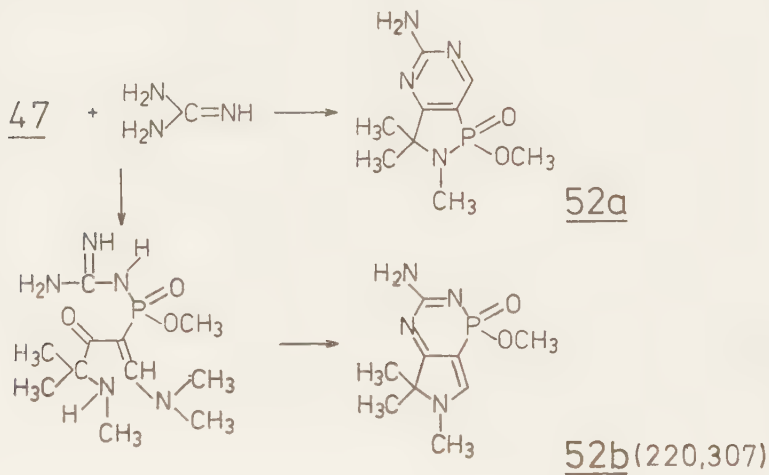


Abb. 11: NMR-Spektrum von 51 in CDCl_3

Im NMR-Spektrum von 51 (Abb. 11) sehen wir neben den zum Multiplett aufgespaltenen aromatischen Protonen vier Signale für das Vinylproton bei $\delta=7,95$, die sich nach D_2O -Zugabe auf ein Dublett ($J=10\text{ Hz}$) reduzieren. Im Unterschied zu 48 liegt also hier nur ein Stereoisomeres vor.

Während die Umsetzung von 47 mit Benzamidin kein eindeutiges Ergebnis brachte, erhielten wir beim 2-stündigen Erhitzen mit Guanidin eine hochschmelzende, farblose Substanz, deren DC im kurzwelligen UV starke Fluoreszenz zeigte. Wie DC-Vergleiche im Laufe der Reaktion ergaben, entsteht zunächst ein Zwischen-

produkt, das vollständig in das schwerlösliche 52 übergeht. Aufgrund von Analyse und NMR-Spektrum (Abb. 12) kommen die folgenden Wege für den Reaktionsablauf in Frage:



Der Formulierung 52a entspricht das NMR-Spektrum hinsichtlich der Anzahl der Signale und der Intensitätsverteilung. Doch statt des erwarteten Dubletts für die NCH_3 -Gruppe weist es nur ein Singulett bei $\delta=3,13$ auf; dies wird sonst bei keinem von uns synthetisierten Phostam beobachtet. Eine gewisse Analogie mag höchstens darin zu sehen sein, daß bei den später beschriebenen Phostonen 66-68 (Tab. 11) das sonst aufgespaltene Signal für die 5-ständige Methylengruppe ausnahmsweise als Singulett erscheint.

Auffallend ist auch die Lage des NCH_3 -Signals (bei $\delta=3,13$ statt üblicherweise $\delta=2,7-2,9$) und die Absorption der $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe (bei $\delta=1,15$ statt sonst bei etwa $\delta=1,4$). Dies

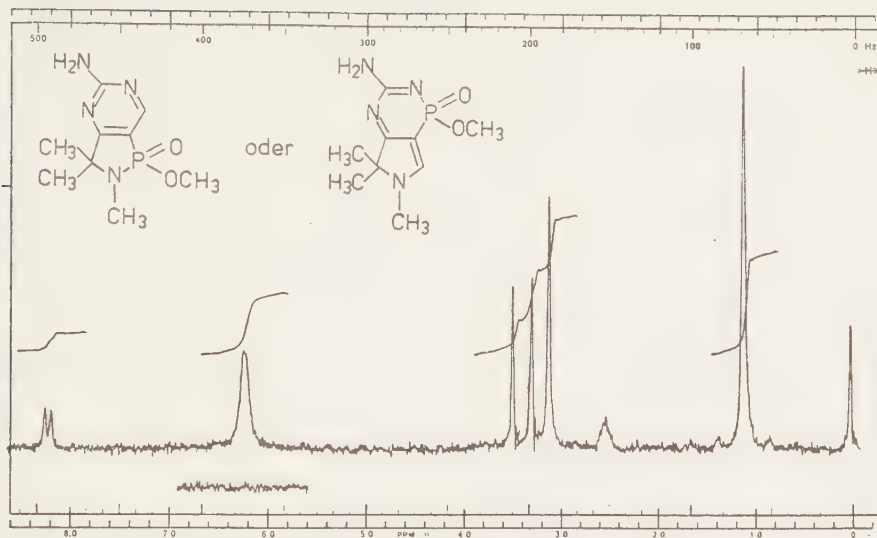


Abb. 12: NMR-Spektrum von 52 in d_6 -DMSO

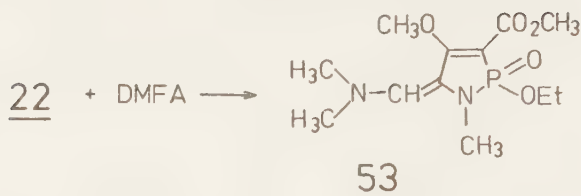
alles spricht für das Vorliegen des Isomeren 52b, dessen Bildung mit der Aminolyse des Phostams beginnen müßte.

Eine Entscheidung zwischen den Strukturen 52a und 52b kann mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht getroffen werden.

3.4. Reaktionen in 5-Stellung

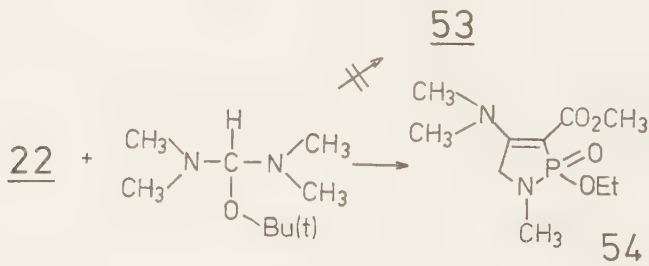
Die Methoxyverbindung 22 konnte an der freien Methylengruppe weder mit N-Bromsuccinimid bromiert, noch mit Aldehyden umgesetzt werden. Das Haupthindernis ist offenbar die Empfindlichkeit der Phostame gegen Säuren und Laugen. Einzig DMFA scheint

sich in geeigneter Weise umzusetzen.



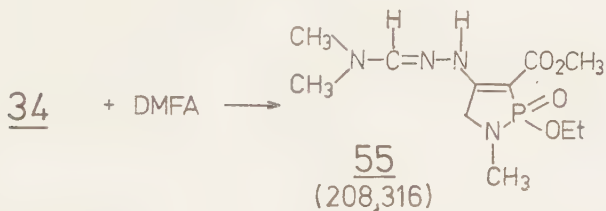
Wegen der langen Reaktionszeit von einer Stunde entstanden aber Nebenprodukte, die nicht vollständig abgetrennt werden konnten. Bei unbefriedigender Analyse erhielten wir ein NMR-Spektrum, das der erwarteten Struktur 53 entspricht. Das Singulett bei $\delta=3,05$ geht auf die Protonen der Dimethylamino-gruppe zurück, das Vinylproton tritt als Dublett bei $\delta=6,58$ mit einer Kopplungskonstante von $J=2$ Hz auf. Das Signal bei $\delta=4,12$ zeigt die Methoxylgruppe in 4-Stellung an; es weist eine paramagnetische Verschiebung von 0,4 ppm gegenüber 22 auf. Im IR-Spektrum erscheint die Ester-carbonylschwingung bei 1700 cm^{-1} , die Bande der C=C-Schwingung bei 1630 cm^{-1} , was auf die vinyloge Säureamidstruktur hinweist.

Wir erwarteten nun, daß mit dem reaktionsfreudigeren Aminoal-ester ⁶²⁾ 53 besser darstellbar sein könnte.

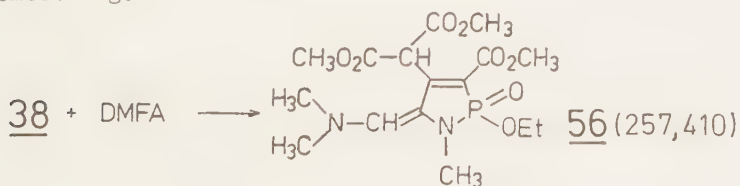


Unerwarteterweise erhielt man hierbei ausschließlich das Enamin 54. Offenbar ist dadurch - wie auch bei den oben erwähnten Enaminen 30-33 (Tab. 5) - die Reaktivität der Methylengruppe weiter herabgesetzt, sodaß die γ -Stellung unangetastet blieb.

Dies gilt gleichfalls für das Enhydrazin 34, das das Formamidinderivat 55 bildet (63,64).



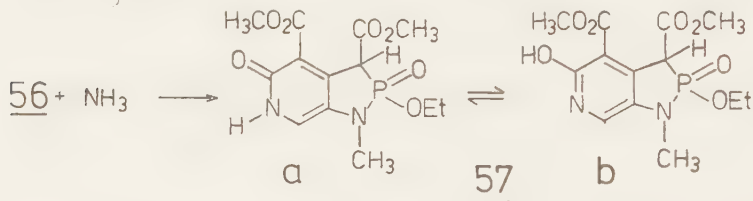
Dagegen reagiert das an und für sich labile 38 (ohne Zersetzung nur im Kühlschrank haltbar) mit DMFA unter Substitution; dabei genügte 5-minütiges Erhitzen zur vollständigen Umsetzung.



Im NMR-Spektrum von 56 sehen wir bei $\delta=3,08$ das Singulett für die Dimethylaminogruppe, bei $\delta=6,58$ und $6,64$ tauchen Signale für das Vinyl- bzw. Methinproton auf. Beide sind mit einer

Kopplungskonstanten von etwa 1 Hz aufgespalten - entsprechen also den Kopplungen von 38 und 53.

Erhitzt man 56 in wäßrigem Ammoniak, so erhält man nach Ansäuern ein wasserlösliches, leicht gelbliches Produkt, das eine typische Fluoreszenz im kurzwelligen UV und eine kräftig rote FeCl_3 -Reaktion gibt.



Die UV-Spektren zeigen ein lösungsmittelabhängiges Gleichgewicht zwischen 57a und 57b ^{65,66}). H. Specker und H. Gawrosch ⁶⁷) haben festgestellt, daß sich die Absorptionen von Pyridin-2-onen und entsprechenden Hydroxypyridinen um etwa 30 nm unterscheiden. Demnach liegt in Chloroform 57a ($\lambda_{\text{max}} = 364 \text{ nm}$) und in Ethanol ($\lambda_{\text{max}} = 331 \text{ nm}$) 57b vor. Beide Tautomere tauchen in DMSO (breite Absorption bei 345 nm) auf.

Die weitere Diskussion wird anhand der NMR-Spektren geführt. In CDCl_3 -Lösung (Abb. 13) sind bis auf ein Singulett bei $\delta = 7,30$ für das Vinylproton alle anderen Signale doppelt vorhanden. Allem Anschein nach dokumentiert dies das Auftreten von Diastereomeren ⁶⁸), die sich wegen des beim Ansäuern neu entstandenen chiralen C-Atoms gebildet haben können. Daß die Protonierung im Azaphospholidin-Ring erfolgt ist, beweisen

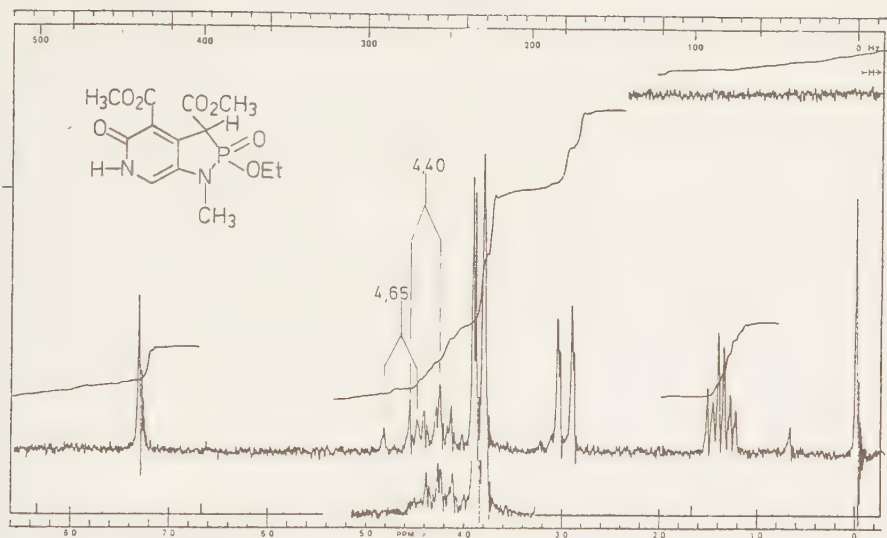


Abb. 13: NMR-Spektrum von 57 in CDCl_3

zwei - teilweise vom Multiplett der O-CH_2 -Gruppe überlagerte - Dubletts bei $\delta=4,40$ und $4,65$ mit charakteristischen P-C-H-Kopplungskonstanten von 19 bzw. 20 Hz, die erwartungsgemäß bei D_2O -Zugabe austauschen.

Nach Aussage des UV-Spektrums liegt in d_6 -DMSO ein Tautomerengemisch vor. Vor allem das Vinyl-H sollte deshalb im NMR-Spektrum in diesem Lösungsmittel beim Übergang von der Lactam- in die Lactimform eine chemische Verschiebung erfahren. Tatsächlich treten bei $\delta=7,14$ und $8,34$ zwei Singulets im Verhältnis von 3:5 auf, die zusammen ein Proton ergeben. Geht man davon aus, daß der Lösungsmittelwechsel kaum Verlagerung der Resonanz bringt, so gehört das weiter paramagnetisch

verschobene Signal zum Hydroxypyridin-Derivat.

Einen zusätzlichen Strukturbeweis für 57 brachte die Methylierung mit Diazomethan in Ether/Methanol. Durch Chromatographie über Kieselgel wurde in geringer Menge 58 isoliert, das in Lösung bläulich fluoresziert.

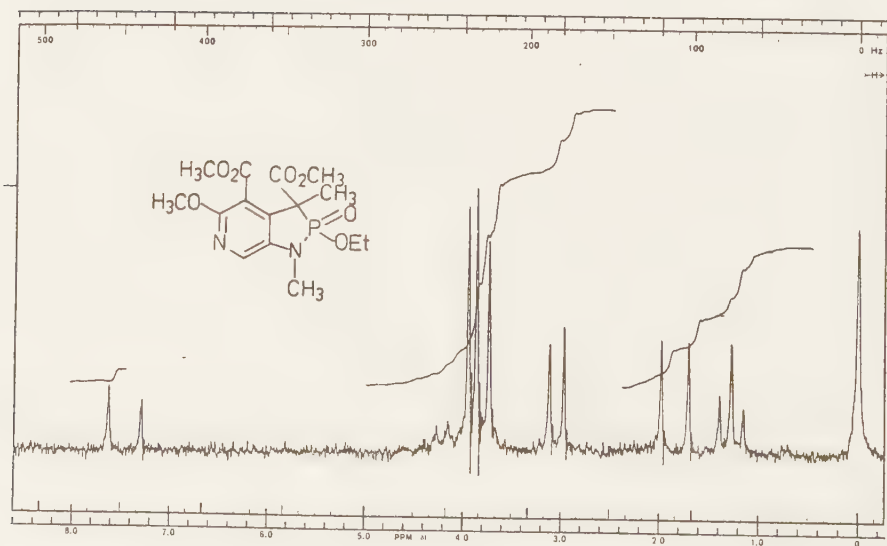
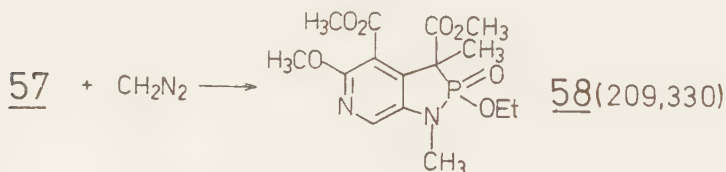


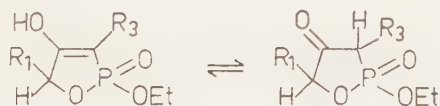
Abb. 14: NMR-Spektrum von 58 in CDCl₃

Das Massenspektrum ($M^+ = 372$) zeigt, daß 57 zweimal methyliert worden ist. Im NMR-Spektrum (Abb. 14) sieht man bei $\delta = 1,82$ ein Dublett ($J = 19$ Hz) für die CH_3-C- und ein Singulett bei $\delta = 3,73$ für die CH_3-O -Gruppe. Da keine Verdopplung der Signale auftritt, ist offensichtlich nur eines der beiden Diastereomeren isoliert worden.

Die UV-Maxima sind - bei fixierter Methoxy-pyridinstruktur - in Ethanol, DMSO und Chloroform mit Werten von 330, 332 und 331 nm fast identisch.

4. Oxaphospholene

4.1. Struktur



Wie die entsprechenden Phostamderivate ließen sich die Phostone 16-19 (Tab. 2) mit Natriummethylat in Ethanol bzw. Natriumhydrid in Dimethylformamid aus den offenkettigen Verbindungen gewinnen. Während die 3-phenylsubstituierten Substanzen - analog dem N-Cyclus 15 - eine blauviolette $FeCl_3$ -Reaktion ergaben, färbten sich 16 und 17 nur gelblich. Alle Oxaphospholene liegen ausschließlich enolisiert vor. So zeigt 18 im Gegensatz zu 15 im IR-Spektrum keine $C=O$ -Bande;

im übrigen sind die Spektren sehr ähnlich. Zwischen 2700 und 2500 cm^{-1} tritt eine breite OH-Schwingungsbande und bei 1640 cm^{-1} die C=C-Bande auf.

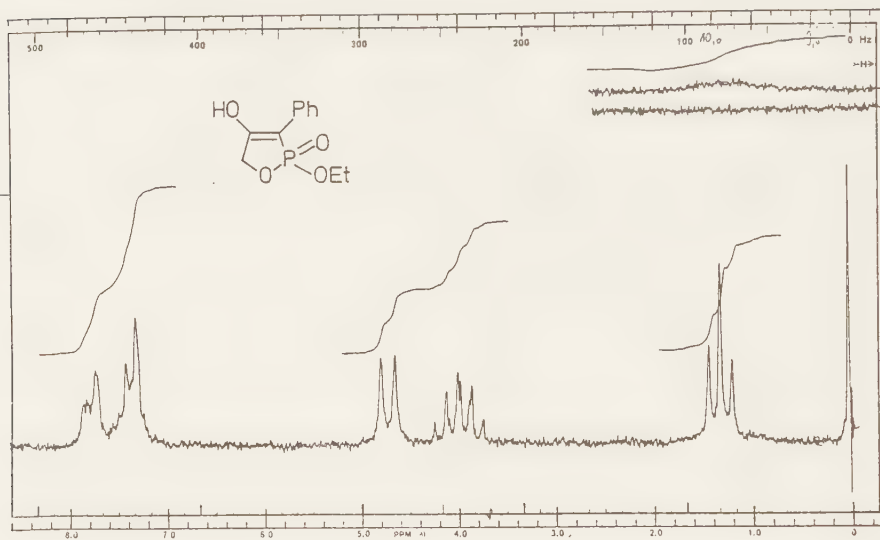


Abb. 15: NMR-Spektrum von 18 in CDCl_3

Im NMR-Spektrum von 18 (Abb. 15) sehen wir bei $\delta = 7,35$ und $7,74$ die Multipletts der im Verhältnis von 3:2 aufgespaltenen aromatischen Protonen und bei $\delta = 4,70$ das Dublett der Methylengruppe ($J = 9$ Hz). Bei $\delta = 9,8$ findet man ein breites Signal für OH, das bei D_2O -Zugabe austauscht.

Betrachten wir nun die Carbomethoxyverbindung 16, so zeigt das NMR-Spektrum im Vergleich zum Phostam 12 nur geringe Unterschiede; wir beobachten außer der durch den Sauerstoff be-

dingten paramagnetischen Verschiebung des Dubletts der Methylengruppe eine Hochfeldverlagerung des Signals für das OH-Proton nach δ 8,0.

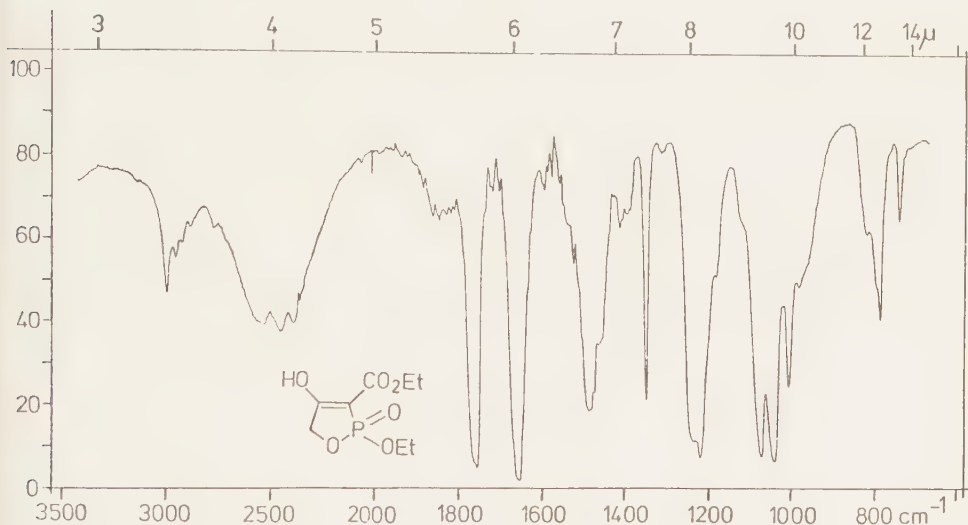
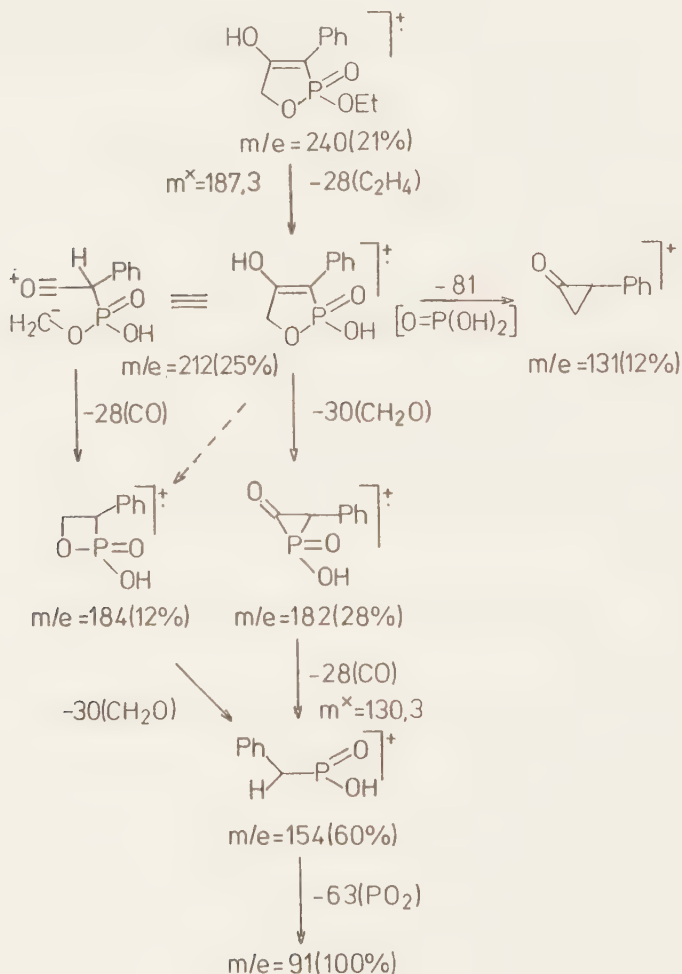


Abb. 16: IR-Spektrum von 16 in KBr

Im IR-Spektrum (Abb. 16) jedoch, das wie 12 um 2500 cm^{-1} eine breite OH-Bande aufweist, liegt die C=O-Bande bei 1750 cm^{-1} , die der C=C-Schwingung bei 1640 cm^{-1} und die P=O-Valenzschwingung tritt bei relativ hoher Frequenz von 1210 cm^{-1} auf ⁶⁹). Es besteht also hier augenscheinlich keine intramolekulare H-Brückenbindung wie bei 12 oder den analogen Tetram- und Tetronsäuren, sondern intermolekulare Wechselwirkung unter Beteiligung der P=O-Gruppe.

Von Interesse ist die Fragmentierung der Phostone im Massenspektrum, die am Beispiel von 18 erläutert werden soll. Zuerst erfolgt Ethylenabspaltung ($m/e = 28$); dies, sowie der nach-



Fragmentierung von 18

folgende Austritt von O=P(OH)_2 ($m/e = 81$) stellt eine bei Phosphonestern übliche Reaktion dar ^{70,71}). Parallel dazu kann durch C=O-Abspaltung ($m/e = 28$) eine Verengung des Heterocyc-
lus zum 4-Ring stattfinden. Hier, wie auch beim darauffolgenden Verlust von Formaldehyd ($m/e = 30$) ergibt sich Übereinstimmung mit dem Zerfallsschema von Tetronsäuren ^{72,73}).

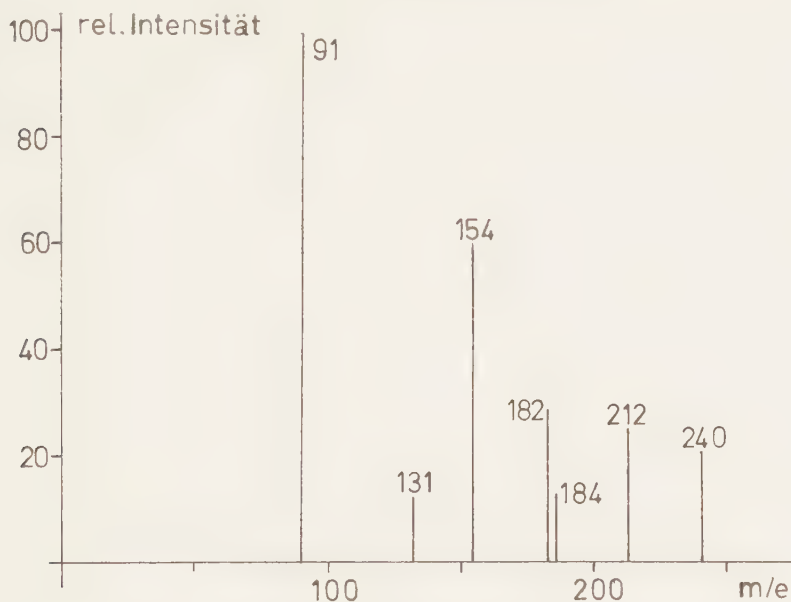


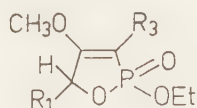
Abb. 17: Strichspektrum von 18

Wie bei den Phostamen haben wir bei den Phostonen zunächst die Alkali- und Säurestabilität untersucht. Obwohl auch die P-O-Bindung in cyclischen Phosphonestern als labil geschildert wird ^{38,39}), sollte sie doch deutlich stabiler als die P-N-Bindung sein. Tatsächlich konnte 16 beim 1-stündigen Erhitzen

mit 3 N HCl oder 3 N NaOH - im Gegensatz zu den phenylsubstituierten Verbindungen 18 und 19 - unverändert zurückgewonnen werden. Bei Anwendung höherer Alkali- und Säurekonzentrationen trat rasch Zersetzung ein. Hingegen blieb beim Erhitzen in Essigester oder Nitromethan ⁵⁰⁻⁵²⁾ 16 erhalten, sodaß auch auf diesem Weg keine Verseifung der Ethoxycarbonylgruppe erreicht werden konnte.

4.2. Reaktionen in 4-Stellung

Methylierung



Tab. 9 : Enolether

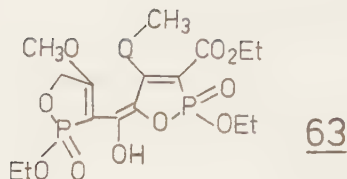
Verb.	R ₁	R ₃	λ _{max} (nm)
<u>59</u>	H	CO ₂ Et	227
<u>60</u>	CH ₃	CO ₂ Et	~ 225
<u>61</u>	H	Ph	212, 254
<u>62</u>	CH ₃	Ph	211, 255

Anders als bei den gut zugänglichen analogen Phostamen führte die Umsetzung der Phostone mit etherischer Diazomethanlösung nur zu unreinen Produkten. Während 60 und 62 trotz säulenchromatographischer Reinigung nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten, erhielten wir gewünschtes 59 in

immerhin 45%-iger Ausbeute kristallin von niedrigem Schmelzpunkt. Bemerkenswert erschien uns bei 59, daß im NMR-Spektrum die Aufspaltung des erwarteten Dubletts für die 5-ständige Methylengruppe kleiner als bei der nichtmethylierten Verbindung ausfiel. Man registriert eine Kopplungskonstante von 2 Hz gegenüber 9 Hz bei der Ausgangsverbindung. Dies ist umso erstaunlicher, als die Azaverbindungen beim Übergang zu den Enolethern keine Veränderung erkennen ließen.

Bei der Betrachtung des IR-Spektrums findet man die Ester-carbonylbande bei 1740 cm^{-1} ; sie ist also im Vergleich mit der OH-Form nahezu gleich geblieben. Damit sehen wir die Annahme bestätigt, daß bei der Ausgangsverbindung 16 keine intramolekulare H-Brückenbindung wie bei den Phostamen besteht.

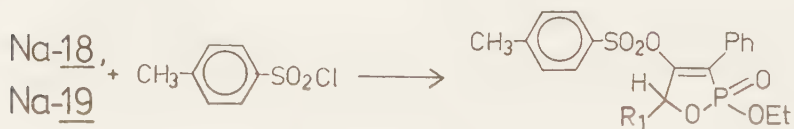
Auf eine bei allen basenkatalysierten Reaktionen des Enolethers 59 auftretende Erscheinung sei hier kurz eingegangen. Setzten wir 59 z.B. mit Natriumethylat in Ethanol bei Raumtemperatur um (aber auch mit DEN, NaH, Triethylamin), so verfärbte sich die Lösung gelblich bis rötlich. DC-Untersuchungen bestätigten uns, daß eine neue, gelbe Verbindung entstanden ist, die sich nach Ansäuern mit Methylenchlorid ausschütteln läßt. Es könnte in Analogie zur Reaktion des Phosphonesteramids 1 auch hier zu einer intermolekularen Esterkondensation gekommen sein. Die Substanz konnte allerdings nicht zur Kristallisation gebracht werden und auch auf chromatographischem Weg wurde keine Analysenreinheit erreicht. Man vermutet, daß sich wahrscheinlich 63 gebildet hat.



Diese Struktur macht die auftretende FeCl_3 -Reaktion erklärlich. Außerdem sind der in 5-Stellung besetzte Enolether 60 und das zu wenig aktivierte 61 gegen Natriumalkoholat stabil.

Sulfonierung

Unter den gleichen Bedingungen wie bei den Phostamen lassen sich die Natriumsalze von 18 und 19 zu den Sulfonestern 64 und 65 umsetzen.



Tab. 10: Sulfonester 64 und 65

Verb.	R_1	$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$
<u>64</u>	H	230, 252
<u>65</u>	CH_3	230, 252

Im Unterschied zur analogen Azaverbindung 29 beobachtet man im NMR-Spektrum von 64 (Abb. 18) eine Wechselwirkung zwischen je einem Proton des Aromaten und der 5-ständigen Methylen-

gruppe. Das paramagnetisch verschobene Signal des 'Dubletts' der CH_2 -Gruppe ($\delta=4,95$) ist nochmals mit einer Kopplungskonstanten von $J=2\text{ Hz}$ aufgespalten. Die entsprechende Kopplung ($J=2\text{ Hz}$) zeigt auch das eine 'Dublett' des p-substituierten Aromaten bei $\delta=7,14$.

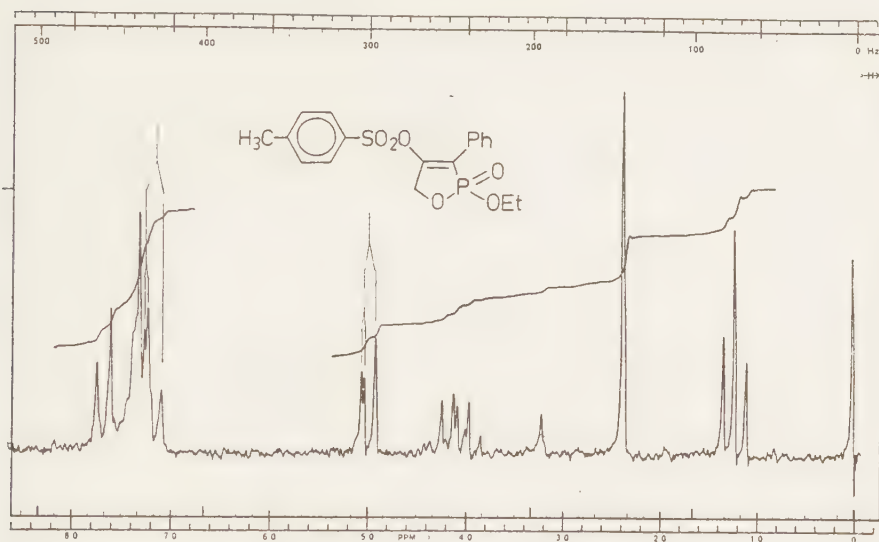
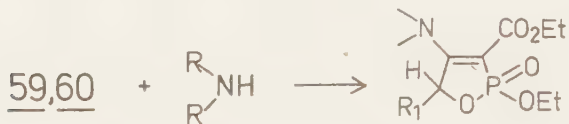


Abb. 18: NMR-Spektrum von 64 in CDCl_3

Bei der Umsetzung der Sulfonester 64 und 65 mit Pyrrolidin wird - wie bei den entsprechenden Phostamderivaten - die $\text{O}-\text{SC}_2$ -Bindung unter Rückbildung der Ketophostone 18 und 19 gespalten.

Umsetzungen mit Aminen

Wie bei den analogen Phostamen kann man Enamine nicht aus den Ketoverbindungen (16-19), sondern nur aus den Methoxyderivaten 59 und 60 erhalten. Analyse und Spektren charakterisieren die neuen Verbindungen (Tab. 11) als Enamine bzw. vinyloge Amide.



Tab. 11: Enamine 66 - 70

Verb.	R ₁	N	λ _{max} (nm)
<u>66</u>	H	NH ₂	249
<u>67</u>	H	NH-CH ₂ -Ph	252
<u>68</u>	H		262
<u>69</u>	CH ₃	NH ₂	204, 251
<u>70</u>	CH ₃	NH-CH ₂ -Ph	208, 254

Dennoch zeigen die Spektren einige Besonderheiten. So sollten im NMR-Spektrum von 68 wie auch beim entsprechenden Phostam 32 die Protonen des Pyrrolidinrestes wegen zweier gleicher Paare von Methylengruppen zwei Multipletts ergeben. In Wirklichkeit findet man aber drei Signalgruppen im Verhältnis 2:1:1 bei δ=2,06 , 3,46 und 3,96.

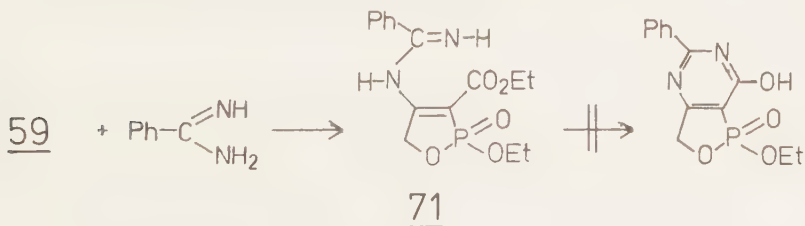
Bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß in den NMR-Spektren der Verbindungen 66-68 die Protonen am C-5 entgegen den

sonstigen Beobachtungen nur als Singulett erscheinen. Es kann an dieser Stelle nicht entschieden werden, ob die Kopplungskonstante - schon beim Enolether auf 2 Hz verringert - nur unter die Auflösungsmöglichkeit des Gerätes sinkt, oder ob überhaupt keine Kopplung vorhanden ist.

Die IR-Spektren von 66-70 - mit Ausnahme des kein NH-enhaltenden 68 - zeigen keine Erniedrigung der Carbonylbanden gegenüber den Enolethern; demnach existieren keine intramolekularen H-Brücken, wie dies schon bei den entsprechenden Grundcyclen festgestellt wurde.

Als nächstes sollten nun Amidine mit dem am besten zugänglichen Enolether 59 umgesetzt werden.

Von den eingesetzten Guanidin, Acetamidin und Benzamidin konnten wir nur mit letzterem eine analysenreine Verbindung gewinnen. Der Grund dürfte in den Umsetzungsbedingungen liegen. Die Amidinbasen wurden mit Natriumethylat aus ihren Hydrochloriden in Freiheit gesetzt. Spuren von Base führten aber zu beschriebener Reaktion mit 59; nur bei Benzamidin gelang eine säulenchromatographische Abtrennung von 63.



Schon aufgrund der guten Löslichkeit der erhaltenen Verbindung in Chloroform und Methylenchlorid war zu vermuten, daß sich statt des Pyrimidin-Bicyclus - wie bei den Phostamen - nur das ringoffene 71 gebildet hatte.

Analyse und Massenspektrum bestätigen dies ebenso wie das NMR-Spektrum von 71 (Abb. 19). In CDCl_3 -Lösung liegt, da zwei separate, auf NH-Gruppen zurückgehende Signale vorhanden sind, ausschließlich das formulierte Tautomere vor.

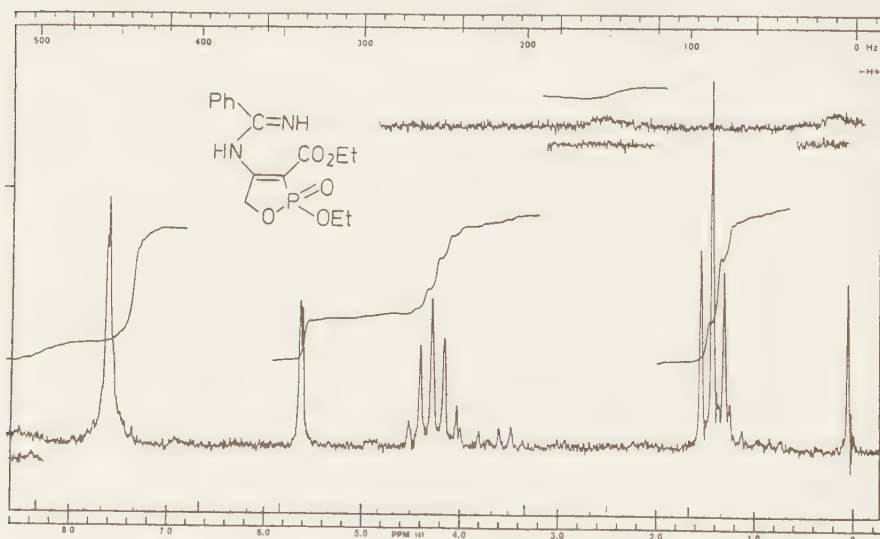
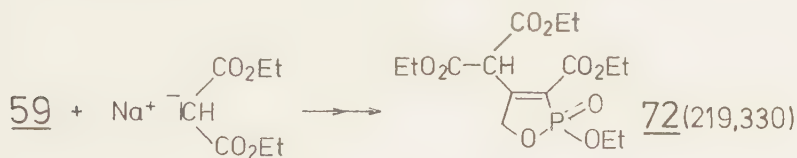


Abb. 19: NMR-Spektrum von 71 in CDCl_3

Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen

Um die prinzipielle Möglichkeit einer Reaktion von methylen-aktiven Verbindungen mit dem Enolether 59 zu prüfen, setzten wir das Natriumsalz des Malonsäurediethylesters mit 59 in

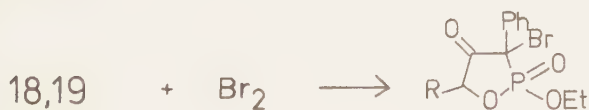
Ethanol um. Nach Ansäuern und chromatographischer Abtrennung des auch hier als Nebenprodukt entstehenden 63 erhält man 72 als nahezu farblose Substanz.



Das IR-Spektrum hat mit intensiven Banden bei 1765, 1755 und 1730 cm^{-1} das erwartete Aussehen. Im NMR-Spektrum finden wir das Methinproton nur mit 1 Hz aufgespalten. Es kann damit - analog den N-Verbindungen - nicht am Ring stehen. Die Protonen am C-5 treten diesmal mit einer Kopplung von $J = 3$ Hz bei $\delta = 5,15$ in Resonanz.

4.3. Reaktionen in 3-Stellung

Bromierung



Tab. 12: Bromierte Phostone 73 und 74

Verb.	R	$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$
<u>73</u>	H	213, 240, 277
<u>74</u>	CH_3	240, 277

Ganz analog 15 reagieren 18 und 19 mit Brom. Während das NMR-Spektrum von 73 (Abb. 20) ähnlich komplizierte Aufspaltungen der Methylenprotonen wie das entsprechende Phostam aufweist, liefert jenes von 74 einen zusätzlichen Beweis, daß nur in 3-Stellung bromiert worden ist. Die ringständige Methylgruppe tritt ebenso wie die der Ausgangsverbindung 19 wegen Kopplung mit dem Methinproton als Dublett ($J = 7$ Hz) auf. Durch die C=O-Gruppe erfahren die Signale beider Substituenten eine Tieffeldverschiebung von 0,1 bzw. 0,4 ppm. Durch Natriumborhydrid werden 73 und 74 zu den Ausgangsverbindungen 18 und 19 debromiert; dies entspricht dem Verhalten des bromierten Phostams 39.

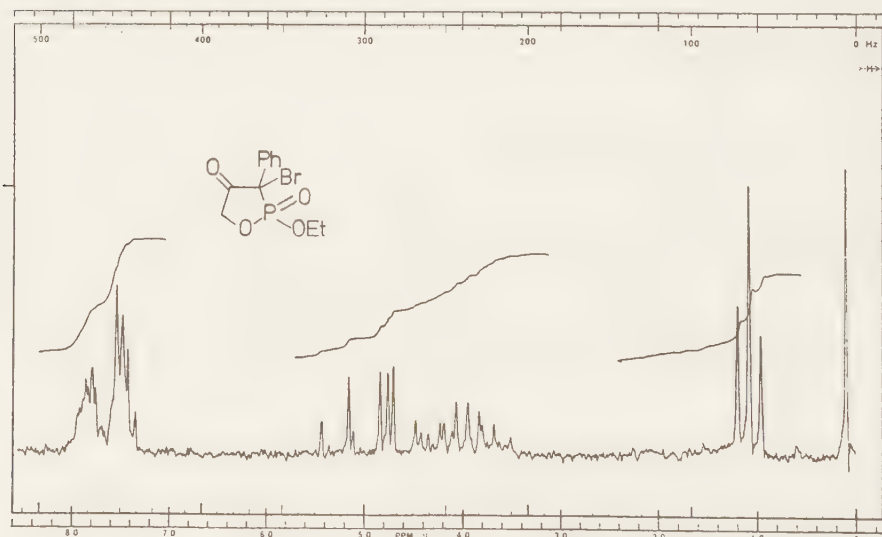


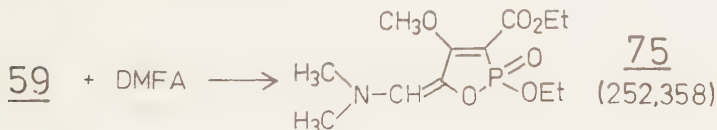
Abb. 20: NMR-Spektrum von 73 in CDCl_3

4.4. Reaktionen in 5-Stellung

Auf Seite 52 wurde erwähnt, daß der Methylether 59 in Gegenwart von Alkali mit sich selbst im Sinne einer Aldolkondensation zu 67 reagiert. Dies zeigt einerseits, daß eine im Vergleich zu Phostamen gesteigerte Reaktivität vorliegt, und besagt andererseits, daß für Kondensationen mit anderen Carbo-
nyleverbindungen nur saure oder neutrale Reaktionsbedingungen in Frage kommen.

Umsetzungen mit DMFA und Folgereaktionen

Der Enolether 59 reagiert mit DMFA bereits beim kurzen Erhitzen. Aus der tiefroten Lösung erhält man durch Chromatographie über Kieselgel eine einheitliche Fraktion, die nach Eindampfen eine gelbe Kristallmasse ergibt und FeCl_3 -Lösung intensiv violett färbt.



Die Spektren bestätigen, daß es sich um die erwartete Verbindung 75 handelt. Im IR-Spektrum fällt die langwellige Lage der Estercarbonylbande bei 1710 cm^{-1} ebenso auf, wie die Verschiebung der C=C-Bande nach 1660 cm^{-1} , womit das vinyloge Amid charakterisiert ist.

Im Massenspektrum stellen die Primärabspaltungen von $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $28(\text{C}_2\text{H}_4)$ und $44(\text{Dimethylamin})$ die typischen Zerfallsschritte dar.

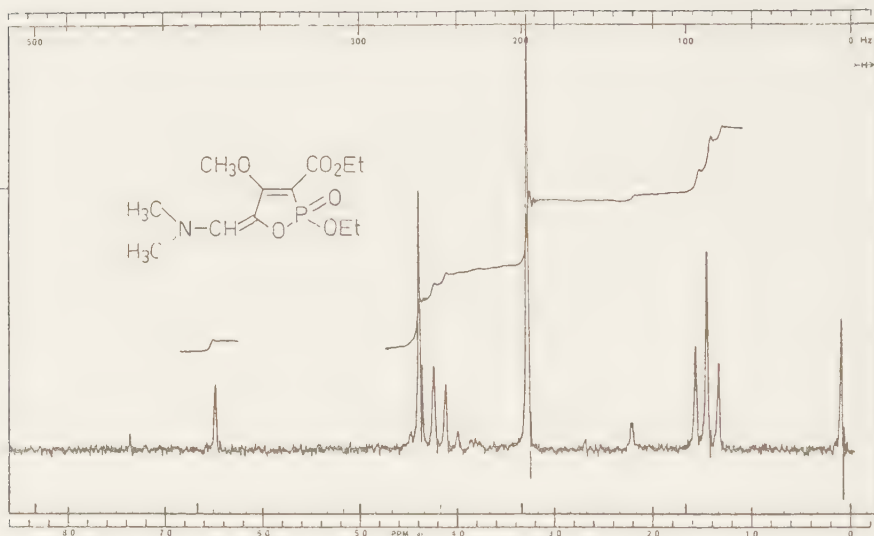


Abb. 21: NMR-Spektrum von 75 in CDCl_3

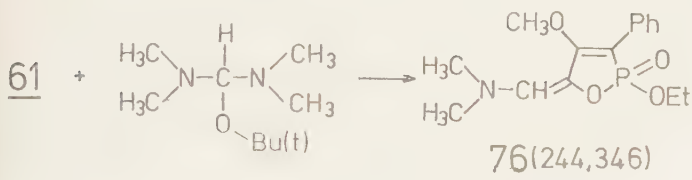
Das NMR-Spektrum von 75 (Abb. 21) zeigt die Dimethylamino-
gruppe als Singulett bei $\delta=3,18$ und das Vinylproton als ein
Signal bei $\delta=6,40$.

Demgegenüber erscheint das Vinylproton des analogen Phostams
53 bei ähnlicher chemischer Verschiebung ($\delta=6,58$) als Dub-
lett. Dieser Unterschied könnte mit verschiedener Konfigura-
tion der Aminomethylengruppen in Zusammenhang stehen, wobei
man davon ausgehen kann, daß 75 in der Z-Form vorliegt.

Daß diese Deutung nicht zutrifft, zeigt sich bei der Ver-
bindung 76, die aus 61 herstellbar ist.

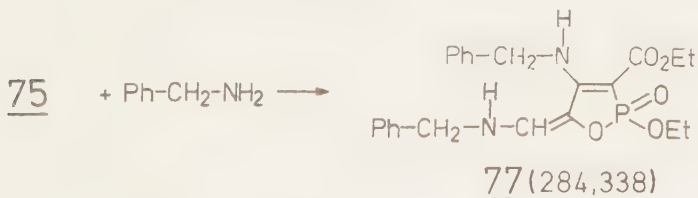
Infolge der geringeren Reaktivität der Methylengruppe von 61
muß anstelle von DMFA der Aminalester als Reaktionspartner

eingesetzt werden und auch dann bleibt die Ausbeute mäßig.



Das NMR-Spektrum von 76 zeigt das Resonanzsignal für das Vinylproton bei $\delta=5,96$ nicht wie bei 75 als Singulett, sondern als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J=2$ Hz. 76 verhält sich also genauso wie der N-Cyclus 53. Der Unterschied zwischen 75 und 53 geht also nicht auf sterische Einflüsse, sondern auf die anscheinend bei Phostonen allgemein geringere Fernkopplung mit Phosphor zurück.

Während mit 76 keine weiteren Reaktionen durchgeführt werden konnten, reagierte 75 mit primären Aminen unter Enaminbildung und Aminaustausch; mit Benzylamin bildet sich z.B. 77 :

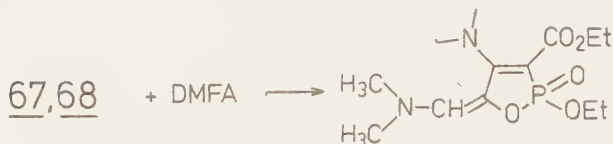


Verfolgt man NMR-spektroskopisch den Ablauf, so wird ersichtlich, daß erwartungsgemäß trotz der Flüchtigkeit des Dimethylamins zuerst die Methoxylgruppe ausgetauscht wird.

Die Isolierung des Zwischenproduktes 78 gelang dabei nicht.

Dieses konnte jedoch - entsprechend 59 - aus dem Enamin 67 durch Reaktion mit DMFA gewonnen werden.

Da auch das Pyrrolidin-derivat 68 in guten Ausbeuten zu 79 umgesetzt werden konnte, die analogen Phostame aber nicht mit DMFA reagierten, wird die unterschiedliche Reaktivität der beiden Substanzgruppen am C-5 besonders deutlich.

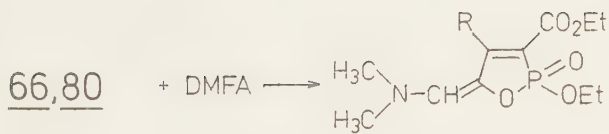


Tab. 13: Aminomethylen-phostone 78 und 79

Verb.		$\lambda_{\text{max}} (\text{nm})$
<u>78</u>	NH-CH ₂ -Ph	206, 287 (Sch.), 338
<u>79</u>		204, 256, 343

Im IR-Spektrum von 79 rücken wie bei 75 und 77 Carbonyl- und Doppelbindungsbande zusammen; man findet sie nach 1720 und 1640 cm⁻¹ verschoben. Das Vinylproton ($\delta=6,40$) erscheint im NMR-Spektrum diesmal wieder als Singulett.

Aufgrund dieser Erfahrungen war zu erwarten, daß sich auch bei Umsetzung von DMFA mit dem Enamin 66 bzw. dem (als Rohprodukt eingesetzten) -hydrazir 80 die Formamidinderivate 81 und 82 bilden. Im Gegensatz zu den vergleichbaren Phostamderivaten ist auch hier am C-5 substituiert worden, wie Analyse und Spektren beweisen.



Tab. 14: Formamidino-phostone 81 und 82

Verb.	R	$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$
<u>81</u>	N-CH-N(CH ₃) ₂	316,372
<u>82</u>	NH-N-CH-N(CH ₃) ₂	322,739

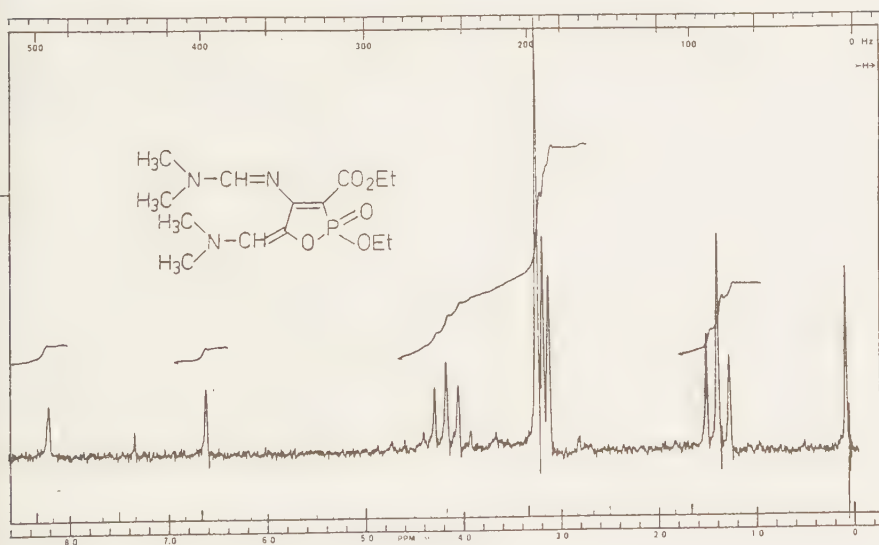
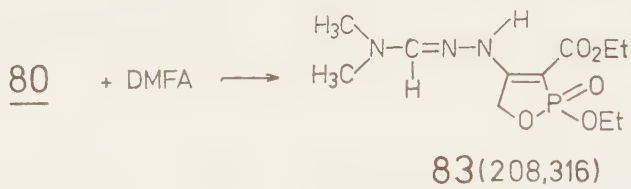


Abb. 22: NMR-Spektrum von 81 in CDCl₃

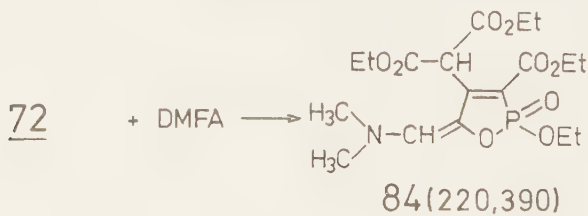
Im NMR-Spektrum von 81 (Abb. 22) ist das Dublett bei $\delta=3,08$ den Methylprotonen des Formamidins zuzuordnen, da die Dimethylaminogruppe am C-5 auch bei den Verbindungen 75- 78 nur je ein Singulett bildet.

Im IR-Spektrum fällt neben intensiven Schwingungen im Carbo-nylbereich die ungewöhnlich schwache P=O-Valenzschwingung bei 1235 cm^{-1} auf.

Wegen der offenbar geringeren CH-Acidität beim Enhydrazin 80 kann hier als Zwischenstufe auf dem Weg zu 82 das Amidrazon 83 isoliert werden.



Nach den Erfahrungen bei den Phostamderivaten besitzt das Malonesterderivat 72 gegenüber den bisher eingesetzten Enol-ethern und Enaminen erhöhte Reaktivität. Schon beim gelinden Erwärmen von 72 mit DMFA trat starke Violettfärbung auf, so- daß man nach weniger als einer Minute die Reaktion abbrechen mußte.



Aus einer über eine Kieselgelsäule abgetrennten Fraktion erhielten wir orange Kristalle, die FeCl_3 -Lösung schwach färbten.

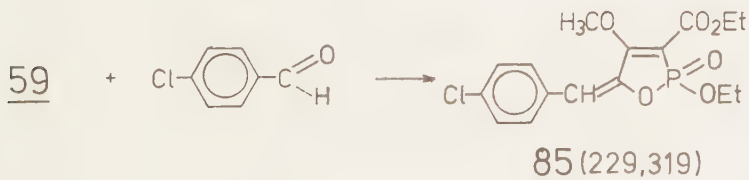
Im NMR-Spektrum treten die erwarteten Signale auf. Die Dimethylaminogruppe erscheint bei $\delta=3,30$, die Signale für das Methin- bzw. Vinylproton liegen bei $\delta=6,46$ (Dublett) und $\delta=6,90$ (Singulett). Letzteres dürfte, bei einer Tieffeldverschiebung von $0,45$ ppm gegenüber 75, dem olefinischen Proton zuzuordnen sein.

Im IR-Spektrum zeigen zwei intensive Banden bei 1725 und 1640 cm^{-1} die Estercarbonylgruppen bzw. das Doppelbindungssystem an.

Umsetzungen mit aromatischen Aldehyden

Die Methylengruppe der Carbomethoxy-phospholene hat sich als genügend reaktionsfreudig erwiesen, um auch γ -Alkylidenverbindungen darzustellen.

Die Kondensation des Enolethers 59 gelingt beim Erhitzen der Komponenten am Wasserabscheider in Gegenwart katalytischer Mengen Piperidinacetat ⁷⁴). Mit 4-Chlor-benzaldehyd wird in 65%-iger Ausbeute 85 erhalten.



Typische Strukturmerkmale lassen sich aus den Spektren ablesen. So finden wir im IR-Spektrum neben einer zu ungewohnt hoher Wellenzahl verschobenen C=O-Schwingung bei 1785 cm^{-1} und einer starken C=C-Bande bei 1600 cm^{-1} deutlich die Valenzschwingung der Vinylgruppe bei 3040 cm^{-1} .

Das NMR-Spektrum (Abb. 23) weist als charakteristische Absorptionen bei $\delta=6,43$ ein durch eine geringe Kopplung verbreitertes Signal und zwei Dubletts ($J=9\text{ Hz}$) für die aromatischen Protonen bei $\delta=7,37$ und $7,74$ auf. Weiterhin ist das Singulett der Methoxylgruppe, das bei $\delta=4,61$ zur Resonanz kommt, gegenüber 59 mit $0,5\text{ ppm}$ noch wesentlich weiter paramagnetisch verschoben als bei den Aminomethylenverbindungen.

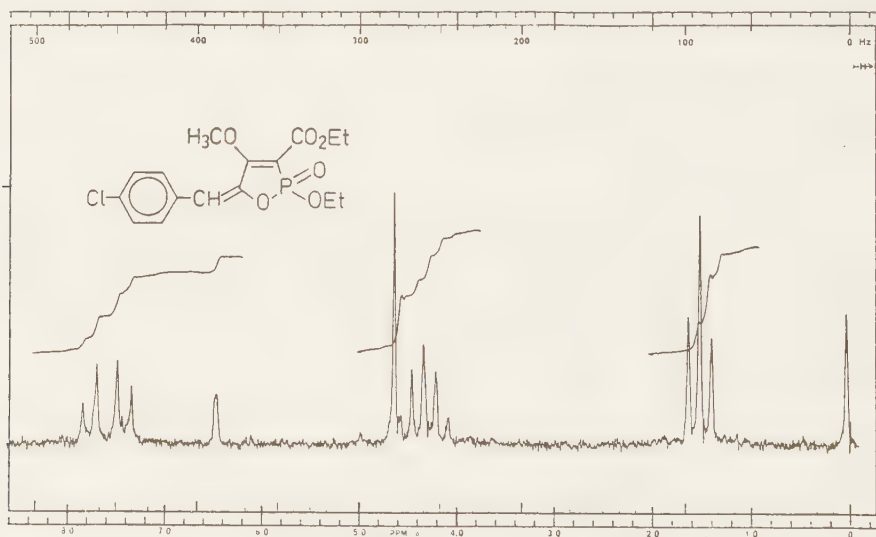


Abb. 23: NMR-Spektrum von 85 in CDCl₃

Setzt man 59 mit Salicylaldehyd unter den oben genannten Bedingungen um, so isoliert man nicht das 85 entsprechende Kondensationsprodukt, sondern es kommt durch Austritt von Methanol zur Pyranbildung, wobei im kurzwelligen UV im DC eine intensive Fluoreszenz beobachtet wird.

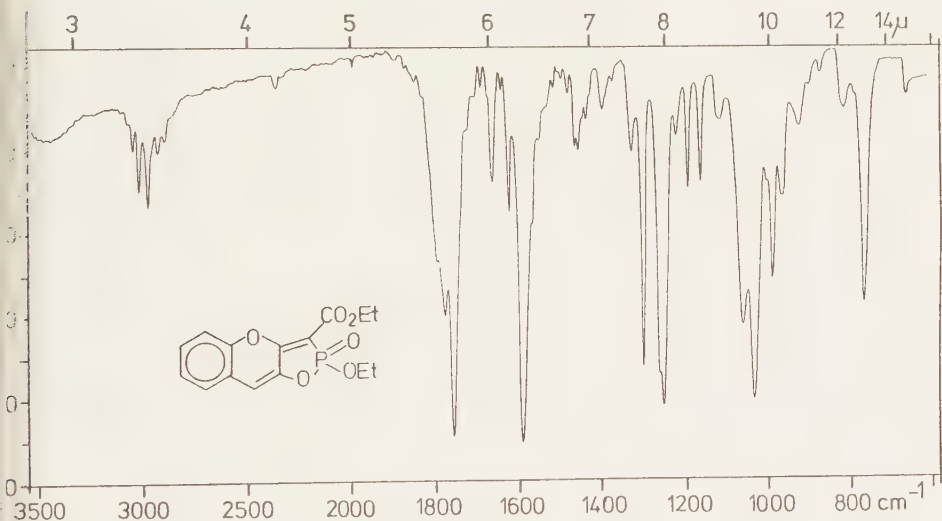
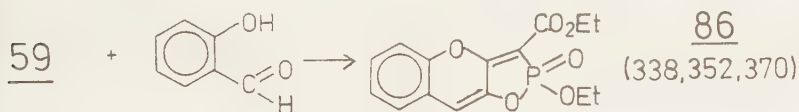


Abb. 24: IR-Spektrum von 86 in KBr

Im NMR-Spektrum fehlt die Methoxylgruppe, das Vinylproton erscheint bei $\delta=7,16$ als Dublett ($J=3,5$ Hz). Das IR-Spektrum (Abb. 24) zeigt bei 1760 und 1600 cm^{-1} zwei intensive Banden und einmal mehr die ausgeprägten Schwingungen der P=O - bzw.

wegen eines breiten Signals für NH (D_2O -Austausch) die Pyrimidin-Form 87c auszuschließen. Da sich das Dublett für das Vinylproton bei D_2O -Austausch nicht verändert, ist das Vorliegen von 86a anzunehmen. Der Schluß ist jedoch nicht zwingend, da Vinyl-H - NH-Kopplungen nicht immer auftreten ⁷⁵.

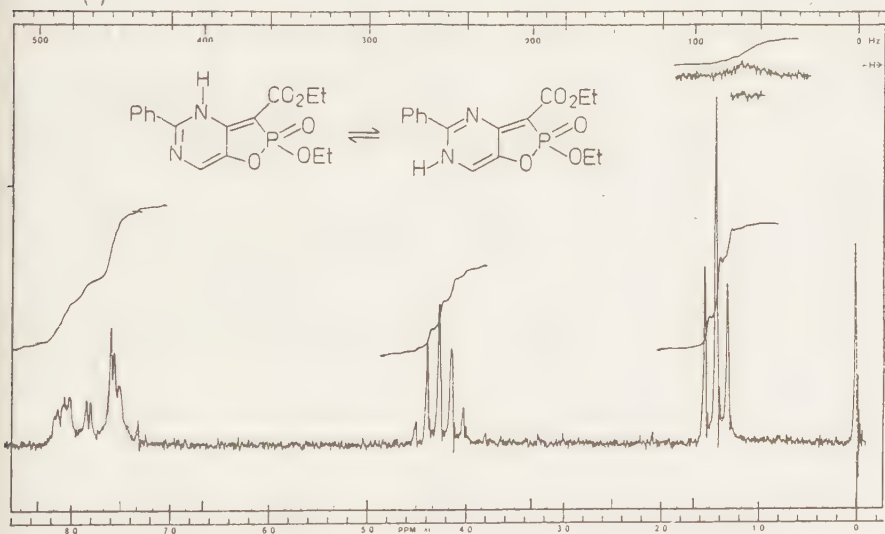


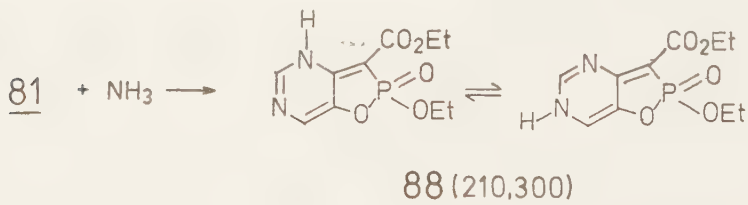
Abb. 25: NMR-Spektrum von 87 in $CDCl_3$

Für kristallines 87 läßt sich im IR-Spektrum zumindest auch 87c ausschließen, da eine scharfe Bande bei 3400 cm^{-1} NH anzeigt. Die Schwingungen der Estergruppe (1750 cm^{-1}), der P=O- und P-O-alkylgruppen sind gegenüber der Ausgangsverbindung kaum verändert, was ebenfalls für bestehendes 3-Oxaphospholen spricht.

Die Auswertung des Massenspektrums ergibt, daß der P-Ring zuerst abgebaut wird. Das beweisen sowohl die üblichen Primärabspaltungen von $m/e = 28(C_2H_4)$ und $m/e = 45(OEt)$, als auch ein Bruchstück von $m/e = 157$, das der Molmasse eines phenylsubstituierten Pyrimidinringes entspricht.

Auch im Formamidinderivat 81 ist eine Struktur vorgezeichnet, die bei Umsetzung mit primären Aminen Pyrimidinderivate ergeben dürfte.

Erhitzt man 81 in wäßriger Ammoniaklösung, so zeigen DC-Untersuchungen nach etwa einer Stunde eine neue Substanz mit der auch schon bei 87 aufgefallenen kräftigen Fluoreszenz. Wir erhielten eine gut wasserlösliche Verbindung, die, wie die Spektren bestätigen, 88 ist.



Im IR-Spektrum treten neben der NH-Schwingung die C=O- und P-O-Banden im üblichen Bereich auf.

Dem NMR-Spektrum (Abb. 26) kann, wie bei 87, wiederum nicht schlüssig entnommen werden, welches Tautomere vorliegt. Neben

einem breiten, nach D_2O -Austausch verschwundenen Signal ($\delta=8,05$) für NH , treten bei $\delta=8,24$ ein Singulett und bei $\delta=7,72$ ein Dublett auf, das bei D_2O -Austausch erhalten bleibt, also dem mit ^{31}P kopplungsfähigen Vinyl-H entspricht.

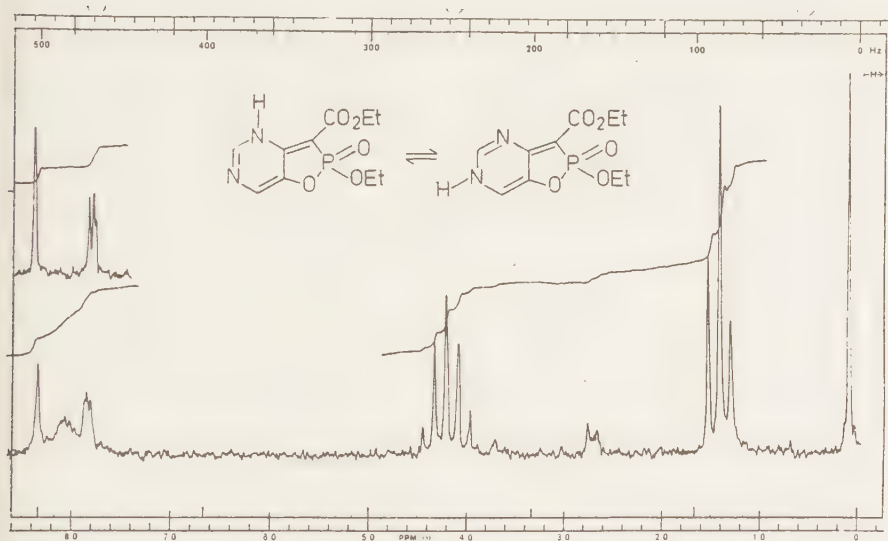
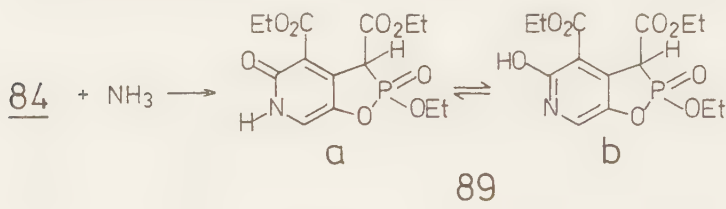


Abb. 26: NMR-Spektrum von 88 in $CDCl_3$

Im Massenspektrum zerfällt 88 sehr übersichtlich in wenigen Schritten. Die Molmasse ($m/e=359$) ist zugleich Basispeak. Danach verliert das Molekül Ethylen (28), Ethanol (46) und PO_2 (63); nach Abspaltung von $C=O$ (28) tritt Formamidin aus. Damit verbleibt ein Restbruchstück von $m/e=68$, das einer ungesättigten C-4-Einheit entspricht.

Um auch bei der Synthese von Bicyclen einen Vergleich zwischen Phostamen und Phostonen anstellen zu können, setzten wir das Malonester-Derivat 84 ebenfalls mit Ammoniak um. Analog erhielt man - nach Ansäuern - das wasserlösliche Pyridin-ring-system 89, welches eine rote FeCl_3 -Reaktion ergab.



Da die Substanz in Chloroform nicht ausreichend löslich war, konnte das NMR-Spektrum nur in d_6 -DMSO aufgenommen werden. Hier sieht man bei $\delta=7,60$ ein Dublett ($J=3\text{ Hz}$) für das Vinylproton, das auch nach D_2O -Austausch bestehen bleibt; im Gegensatz zu 57 liegt also nur eine tautomere Form vor und es besteht eine Kopplung zu ^{31}P . Da man bei $\delta=9,8$ ein bei D_2O -Zugabe rasch austauschendes Signal - für OH typisch - findet, dürfte das Hydroxy-pyridin 89b vorliegen.

Dies wird von den UV-Spektren mit Maxima von 321 nm in DMSO und 343 nm in Chloroform bestätigt. Dem entsprechen auch die Beobachtungen bei den Phostamen ^(65,67), bei denen das polare Lösungsmittel das Gleichgewicht zugunsten der Lactimform verschiebt.

Bei der Methylierung von 89 erhielt man Produktgemische, die nicht getrennt werden konnten.

5. Vergleich der O- und N-Cyclen

Zunächst gilt festzustellen, daß die N-Cyclen im Vergleich zu den O-Verbindungen hydrolyseempfindlicher gegenüber Säuren und Laugen sind; dies entspricht der auch von den offenkettigen Verbindungen bekannten größeren Labilität der P-N-Bindung. Andererseits sind die Phostame wegen ihres besseren Kristallisationsvermögens präparativ leichter zu handhaben.

Hinsichtlich der Acidität findet man, daß - wie bei Tetron-/Tetramsäuren und Sultonen/Sultamen - die Sauerstoffcyclen kleinere pK_s -Werte als die entsprechenden Azacyclen besitzen.

Aussagen über die Enolisierungstendenz bei Phostonen und Phostamen sind dadurch eingeschränkt, daß keine 3-unsubstituierten Oxaphospholene darstellbar waren. Hier wäre der Vergleich der O/N-Verbindungen besonders interessant gewesen, weil die 3-unsubstituierte Azaverbindung 11 als einzige in Lösung (überwiegend) in der Ketoform vorliegt. Alle anderen beschriebenen Phosphorcyclen sind als Enole zu formulieren. Erhebliche Unterschiede bestehen in der Reaktionsfähigkeit am C-5 der Aza- und Oxaverbindungen. Während in der Reihe der Phostame nur das in 4-Stellung C-substituierte Derivat gut umgesetzt werden konnte, gelang bei den offensichtlich aciden Phostonen die Reaktion mit DMFA auch bei Enolether und Enaminen, ja es konnte unter relativ milden Bedingungen sogar die Benzylidengruppe eingeführt werden.

Unterschiede bestehen auch im Verhalten der 3-Carbalkoxyverbindungen. Die Enole und Enamine der Azaderivate liegen, wie

bei β -Dicarbonylverbindungen üblich, als Chelate vor; bei den entsprechenden Sauerstoffcyclen ist dies nicht feststellbar. Man muß daraus schließen, daß der unterschiedliche Atomradius von Stickstoff und Sauerstoff eine verschiedene sterische Anordnung des Ringsystems bedingt. Dies hat auch zur Folge, daß sich aus dem Phoston 59 und Benzamidin nicht wie bei der Azaverbindung 35 ein Pyrimidon bildet, sondern nur die offenkettige Vorstufe entsteht.

Bei den in 4,5-Stellung annelierten Bicyclen verhalten sich die Heteroanaloge gleich, wie die Verbindungen 57 und 89 zeigen. Daß letzten Endes die Oxa-cyclen größere Möglichkeiten bieten, liegt an der Leichtigkeit, mit der die Substitution der 5-Methylengruppe erfolgt.

Abschließend soll auf eine Besonderheit, die bei den Massenspektren einiger Azaphospholine auffällt, eingegangen werden. Bei 35 und 36 werden neben dem Molpeak jeweils noch Ionen der Masse $M^+ + 28$ in fast gleicher Intensität gefunden. Da bei nahezu allen Verbindungen $m/e = 28$ (C_2H_4) die Primärabspaltung aus dem Phosphonesterrest darstellt, können wir uns das Auftreten dieses über die Molmasse hinausgehenden Signals nur mit einer intermolekularen Selbstalkylierung dieser Derivate erklären. Eine Stütze für diese Annahme ist, daß bei Verbindungen mit einem OCH_3 -Rest als Phosphonester, z.B. 41 und 42 ein Peak bei $M^+ + 14$, wenn auch mit geringerer Intensität auftritt.

Zusammenfassung

Ausgehend von gemischten Phosphonestern und -esteramiden wurden durch Claisen-Kondensation β -Keto-propan-phostone und -phostame hergestellt. Vom erstgenannten Verbindungstyp sind bis jetzt nur wenige Vertreter bekannt; sie wurden auf anderem Weg hergestellt. β -Keto-propan-phostame sind unseres Wissens bisher nicht beschrieben worden.

1. Die neuen Verbindungen (11- 19) liegen - mit einer Ausnahme - in Lösung enolisiert vor und haben eine den Tetram- und Tetronsäuren vergleichbare Acidität, wobei in beiden Fällen die O-Cyclen kleinere pK_s -Werte als die Stickstoffverbindungen aufweisen.

Die, besonders von R.S. Macomber, erwähnte Instabilität der 3-Oxaphospholene haben wir bei unseren Verbindungen nicht festgestellt. Zwar werden die Phostone und Phostame - letztere vergleichsweise etwas leichter - beim Erwärmen mit wässrigen Säuren und Laugen alsbald zersetzt; sie sind jedoch genügend stabil für eine Reihe von Umsetzungen.

Das Verhalten der neuen Verbindungen läßt auf eine mesomere Beteiligung der P=O-Gruppe an der Ladungsverteilung schließen.

2. Reaktionen wie Alkylierung, Acylierung, Sulfonierung und Bromierung verlaufen ohne Schwierigkeiten. Enolether reagieren mit Aminen und CH-Aciden ohne Ringspaltung. Aldolkonden-

sationen gelingen mit DMFA und, Piperidinacetat-katalysiert, mit Aldehyden in 3- und 5-Stellung. Dabei erweisen sich - anders als bei den analogen Tetron- und Tetramsäuren - die Oxaverbindungen als reaktiver.

Die 5-Alkyliden-oxaphospholene sind trotz ihrer Vinylesterstruktur relativ stabil gegenüber verdünnten Säuren, dagegen werden sie von Laugen verhältnismäßig leicht zersetzt.

3. Durch Verknüpfung über geeignete Substituenten in 3,4- bzw. 4,5-Stellung werden bicyclische Phosphorverbindungen erhalten, u.a. Pyrimidine, Pyrimidone und Pyridin-2-one. Es werden die Tautomerie dieser Verbindungen und der Einfluß der annelierten Ringe auf die Stabilität der Aza- und Oxa-phosphole untersucht.

4. Obwohl die neuen Phostame und Phostone sonst nicht alkylierend wirken, deuten Peaks bei $M^+ + 14$, bzw. $M^+ + 28$ im Massenspektrum einiger Verbindungen solche Eigenschaften an.

5. Eine Reihe von mono- und bicyclischen Substanzen werden pharmakologisch geprüft.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben

Meßgeräte

Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr.Tottoli (Fa.Büchi)

UV-Spektrophotometer Modell 25 (Fa. Beckmann Instruments GmbH)

IR-Spektrophotometer Acculab 6 (Fa. Beckmann Instruments GmbH)

Kernresonanzspektrometer A-60 und T-60 (Fa. Varian)

Massenspektrometer CH 7 (Fa. Varian)

Titrigraph Type SBR 2c, Titrator Type TTT 1c, Auto-Bürette
Type ABU 1b (Fa. K.Hillekus, Krefeld)

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor
I.Beetz, Kronach, durchgeführt.

Physikalische Daten

Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf die einmal umkristallisierte und getrocknete Substanz.

Schmelzpunkte sind in °C, nicht korrigiert, angegeben.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigplatten
Kieselgel 60 F-254 (Fa.Merck) mit folgenden Laufmitteln verwendet:

LM 1: Methanol/Chloroform (3 : 7)

LM 2: Cyclohexan/Chloroform/Essigester (1 : 1 : 1)

Zur Säulenchromatographie diente Silikagel (Fa.Woelm) als Füllmaterial (Trockensäule); Eluation erfolgte mit dem jeweils angegebenen Lösungsmittel.

Sofern bei den Spektren nicht anders vermerkt, gelten folgende Bedingungen:

UV-Spektren: Ethanolische Lösungen; bei mehreren Maxima ist das mit der stärksten Absorption unterstrichen.

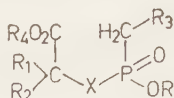
IR-Spektren: Flüssigkeiten als Film; Feststoffe in KBr.

¹H-NMR-Spektren: CDCl₃ als Solvens
Sämtliche Spektren wurden bei 60 MHz aufgenommen, die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die δ -Skala und Tetramethylsilan als inneren Standard. Durch D₂O austauschbare Signale sind entsprechend gekennzeichnet.

Massenspektren: Die Spektren wurden mit 70 eV und 100 mA aufgenommen. Es werden nur die prominenten Zerfallsprodukte angegeben; die Zahlen in Klammern stellen die relativen Intensitäten der einzelnen Bruchstücke dar.

Handelsprodukte waren u.a. Dimethylformamiddiethylacetal, Glykolsäure-n-butylester, Methylmilchsäureethylester, Phosphorsäuretriethylester und Sarkosin.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der gemischten
Phosphonester und -esteramide



Zu einer Lösung von 0,2 Mol des betreffenden Phosphonesterchlorids ³⁰⁻³²⁾ in 150 ml wasserfreiem Benzol tropft man bei 0° unter kräftigem Rühren ein Gemisch von 0,2 Mol des jeweiligen Hydroxy- bzw. Aminoesters und 30,5 g (0,3 Mol) trockenes Triethylamin. Man läßt sodann auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt noch 12-16 h. Ausgefallenes Triethylamin-HCl wird abgenutscht und Benzol möglichst schonend bei vermindertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wird im Hochvakuum destilliert.

1. (Methoxy-methanphosphonyl-methylamino)-essigsäuremethyl-
ester (1)

Aus 25,6 g Methanphosphonsäuremethylesterchlorid ³⁰⁾ und 20,6 g Sarkosinmethylester (Aus Sarkosin wird mit Methanol/HCl das Sarkosinmethylester-hydrochlorid hergestellt, daraus mit NH₃ in Chloroform Sarkosinmethylester freigesetzt und im Wasserstrahlvakuum destilliert).

Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 95°/0,1 Torr. Rohausbeute: 32 g (82%) - nach Dest.: 25 g (64%).

C₆H₁₄NO₄P (195,16)

Ber.	C 36,93	H 7,23	N 7,18	P 15,87
Gef.	C 35,42	H 7,01	N 7,39	P 15,98 (195 ms)
UV:	209 nm			
IR:	3000, 2930 (CH); 1750 (C=O); 1240 (P=O); 1050, 960 (P-O) cm ⁻¹			
NMR:	δ=4,02 (d, 2H, J= 12 Hz); 3,76 (s, 3H); 3,66 (d, 2H, J= 11 Hz); 2,70 (d, 3H, J= 8 Hz); 1,55 (d, 3H, J= 17 Hz).			

2. 2-(Methoxy-methanphosphoryl-methylamino)-2-methyl-propionsäuremethylester (2)

Aus 25,6 g Methanphosphonsäuremethylesterchlorid ³⁰⁾ und 29 g 2-Methylamino-2-methyl-propionsäuremethylester ⁷⁶⁾. Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 115°C/0,1 Torr. Rohausbeute: 40 g (85%) - nach Dest.: 32 g (67%).

$C_9H_{20}NO_4P$ (237,24)

Ber. C 45,57 H 8,50 N 5,90 P 13,06
Gef. C 45,60 H 8,62 N 6,08 P 13,12 (237 ms)
UV: 208 nm
IR: 2960(CH); 1740(C=O); 1250(P=O); 1050,970 (P-O) cm^{-1}
NMR: δ =4,22(q, 2H); 3,60(d, 3H, J= 11 Hz); 2,60(d, 3H, J= 10 Hz); 1,20-1,65(m, 12H).

3. (Ethoxy-methoxycarbonylmethanphosphonyl-methylamino)-essigsäuremethylester (3)

Aus 40 g Methoxycarbonylmethanphosphonsäureethylesterchlorid ³¹⁾ und 20,6 g Sarkosinmethylester (siehe 1). Gelbliche Flüssigkeit vom Sdp. 165°C/0,1 Torr. Rohausbeute: 48 g (91%) - nach Dest.: 44 g (83%).

$C_9H_{18}NO_6P$ (267,22)

Ber. C 40,45 H 6,79 N 5,24 P 11,59
Gef. C 39,36 H 7,10 N 4,60 P 12,38 (267 ms)
UV: 209 nm
IR: 2980,2940(CH); 1740(C=O); 1250(P=O); 1040, 965(P-O) cm^{-1}
NMR: δ =3,90-4,40(m, 2H); 3,92(d, 2H, J= 11 Hz); 3,74(s, 6H); 3,06(d, 2H, J= 21 Hz); 2,73(d, 3H, J= 9 Hz); 1,29(t, 3H).

4. (Ethoxy-ethoxycarbonylmethanphosphonyl-methylamino)-
essigsäuremethylester (4)

Aus 43 g Ethoxycarbonylmethanphosphonsäureethylesterchlorid ³¹⁾ und 20,6 g Sarkosinmethylester (siehe 1). Gelbliche Flüssigkeit vom Sdp. 165°C/0,1 Torr. Rohausbeute: 47 g (84%) - nach Dest.: 34 g (61%).

$C_{10}H_{20}NO_6P$ (281,25)

Ber. C 42,71 H 7,17 N 4,98 P 11,01
Gef. C 42,20 H 7,10 N 4,86 P 10,72 (281 ms)
UV: 209 nm
IR: 2980, 2940(CH); 1735(C=O); 1260(P=O); 1040, 965(P-O) cm^{-1}
NMR: δ =4,05-4,45(m, 4H); 3,90(d, 2H, J= 11 Hz); 3,72(s, 3H); 3,05(d, 2H, J= 21 Hz); 2,71 (d, 3H, J= 9 Hz); 1,29(t, 6H); 1,26(t, 3H).

5. 2-(Ethoxy-methoxy-carbonylmethanphosphonyl-methylamino)-
2-methyl-propionsäuremethylester (5)

Aus 40 g Methoxycarbonylmethanphosphonsäureethylesterchlorid ³¹⁾ und 29 g 2-Methylamino-2-methyl-propionsäuremethylester ⁷⁶⁾. Gelbliche Flüssigkeit vom Sdp. 175°C/0,1 Torr. Rohausbeute: 46 g (74%) - nach Dest.: 28 g (45%).

$C_{12}H_{24}NO_6P$ (309,30)

Ber. C 56,48 H 7,50 P 9,81
Gef. C 57,31 H 7,58 P 9,85 (309 ms)
UV: 209 nm
IR: 2990, 2950(CH); 1740(C=O); 1260(P=O); 1050, 980, 960(P-O) cm^{-1}
NMR: δ =3,90-4,45(m, 2H); 3,72(s, 6H); 3,02(d, 2H, J= 21 Hz); 2,65(d, 3H, J= 10 Hz); 1,54(s, 3H); 1,52(s, 3H); 1,30(t, 3H).

6. (Ethoxy-phenylmethanphosphoryl-methylamino)-essigsäure-ethylester (6)

Aus 43,6 g Phenylmethanphosphonsäureethylesterchlorid ³²⁾ und 23,2 g Sarkosinmethylester (siehe 1). Gelbliche Flüssigkeit vom Sdp. 175°C/0,1 Torr. Rohausbeute: 42 g (70%) - nach Dest.: 25 g (42%).

$C_{14}H_{22}NO_4P$ (299,31)

Ber. C 56,18 H 7,41 N 4,68 P 10,35
 Gef. C 54,26 H 7,20 N 4,90 P 10,72 (299 ms)
 UV: 210 nm
 IR: 2960,2900(CH); 1760(C=O); 1240(P=O); 1030, 960(P-O); 700 cm^{-1}
 NMR: δ =7,33(s, 5H); 4,17(m, 4H); 3,72(q, 2H, J= 10 Hz); 3,15(d, 2H, J= 22 Hz); 2,60(d, 3H, J= 8 Hz); 1,30(t, 3H); 1,28(t, 3H).

7. (Ethoxy-ethoxycarbonylmethanphosphonyloxy)-essigsäure-n-butylester (7)

Aus 43 g Ethoxycarbonylmethanphosphonsäureethylesterchlorid ³¹⁾ und 26,5 g Glykolsäure-n-butylester. Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 160°C/0,2 Torr. Rohausbeute: 53 g (85%) - nach Dest.: 42 g (68%).

$C_{12}H_{23}O_7P$ (310,29)

Ber. C 46,45 H 7,47 P 9,98
 Gef. C 44,48 H 7,59 P 10,53 (310 ms)
 UV: 210 nm
 IR: 3000(CH); 1760(C=O); 1270(P=O); 1040, 970 (P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =4,70(d, 2H, J= 12 Hz); 4,05-4,50(m, 6H); 3,13(d, 2H, J= 22 Hz); 1,0-1,9(m, 13 H).

8. 2-(Ethoxy-ethoxycarbonylmethanphosphonyloxy)-propion-
säureethylester (8)

Aus 43 g Ethoxycarbonylmethanphosphonsäureethylesterchlorid³¹⁾ und 23,6 g Milchsäureethylester. Leicht gelbliche Flüssigkeit vom Sdp. 150°C/0,2 Torr. Rohausbeute : 50 g (84%) - nach Dest.: 36 g (61%).

$C_{11}H_{22}O_7P$ (296,27)

Ber. C 44,60 H 7,14 P 10,45

Gef. C 44,73 H 7,25 P 10,37 (296 ms)

UV: 210 nm

IR: 3000(CH); 1740(C=O); 1260(P=O); 1050,1020, 980(P-O) cm^{-1}

NMR: δ =4,85-5,15(m,1H); 4,05-4,55(m,6H); 3,15(q, 2H, J= 23 Hz); 1,6(d,3H, J= 7 Hz); 1,36(t,3H); 1,30(t,6H).

9. (Ethoxy-phenylmethanphosphonyloxy)-essigsäure-n-butyl-
ester (9)

Aus 43,6 g Phenylmethanphosphonsäureethylesterchlorid³²⁾ und 26,5 g Glykolsäure-n-butylester. Fast farblose Flüssigkeit vom Sdp. 175°C/0,2 Torr. Rohausbeute: 47 g (75%) - nach Dest.: 33 g (53%).

$C_{15}H_{23}O_5P$ (314,35)

Ber. C 57,31 H 7,58 P 9,85

Gef. C 56,48 H 7,50 P 9,81 (314 ms)

UV: 210 nm

IR: 3000(CH); 1760(C=O); 1260(P=O); 1040,975 (P-O); 700 cm^{-1}

NMR: δ =7,36(s,6H); 4,49(q,2H, J= 12 Hz); 4,12(m, 4H); 3,23(q,2H, J= 22 Hz); 1,25(m,10 H).

10. 2-(Ethoxy-phenylmethanphosphonyloxy,-phosphorsäure-
ethylester (10)

Aus 43,6 g Phenylmethanphosphonsäureethylesterchlorid ³²⁾
und 23,6 g Milchsäureethylester. Fast farblose Flüssigkeit
vom Sdp. 155°C/0,2 Torr. Rohausbeute: 46 g (76%) - nach
Dest.: 35 g (58%).

$C_{14}H_{21}O_5P$ (300,29)

Ber. C 56,00 H 7,04 P 10,09

Gef. C 55,87 H 7,17 P 9,58 (300 ms)

UV: 209 nm

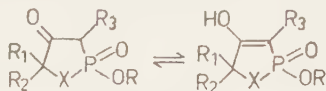
IR: 3000 (CH); 1740 (C=O); 1250 (P=O); 1020,
975 (P-O); 700 cm^{-1}

NMR: δ =7,35(s, 5H); 4,55-5,15(m, 1H); 3,8-4,4(m, 4H);
3,27(q, 2H, J= 22 Hz); 1,58(q, 3H, J= 6 Hz);
1,37(t, 3H); 1,23 (t, 3H).

Allgemeine Vorschrift für die Cyclisierung zu Phostonen und
Phostamen

Methode A: Man löst 0,575 g (0,025 Mol) Natrium in 50 ml ab-
solutem Ethanol (Methanol) und gibt 0,02 Mol der
entsprechenden Ausgangsverbindung dazu. Sodann erhitzt man bei
den gemischten Phosphonestern 2,5 h, bei den -esteramiden
40 min. Nach Abziehen des Alkohols wird in Wasser aufgenommen
und mit Methylenchlorid (oder Chloroform) gewaschen, wobei
die organische Phase verworfen wird. Nach vorsichtigem Ansäu-
ern mit 3 N HCl wird etwa 5 mal gegen Methylenchlorid aus-
geschüttelt; die gesammelten Fraktionen trocknet man über
Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel unter verminder-
tem Druck ab. Die Substanzen kristallisieren meist nach An-
reiben mit Ether.

Methode B: Man gibt zu einer Lösung von 0,02 Mol der Ausgangsverbindung in getrocknetem Dimethylformamid portionsweise einen Überschuß von Natriumhydrid und rührt 3-4 h bei Raumtemperatur. Danach wird nicht umgesetztes Natriumhydrid mit Ethanol zersetzt und DMF bei 1 Torr abdestilliert. Weitere Aufarbeitung wie bei Methode A.



11. 2-Methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (11)

Aus 2 nach Methode B. Farblose Kristalle (aus Ether/Chloroform) vom Schmp. 116°C. Ausbeute: 1,15 g (30%). - Rote FeCl₃-Reaktion.

C₇H₁₄NO₃P (191,17)

Ber. C 43,98 H 7,38 N 7,33 P 16,20

Gef. C 43,86 H 7,51 N 7,27 P 16,27

UV: 219 nm

IR: 2980, 2940 (CH); 2600 (OH, breit); 1600 (C=C); 1210 (P=O); 1050, 980 (P-O) cm⁻¹

NMR: δ=3,76 (d, 3H, J= 11 Hz); 2,71 (d, 3H, J= 9 Hz); 2,6-3,0 (m, 2H); 1,32 (s, 3H); 1,30 (s, 3H)

MS: m/e= 191 (3, M⁺); 176 (87); 163 (93); 149 (83); 148 (86); 144 (29); 118 (22); 70 (100).

12. 2-Ethoxy-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (12)

Aus 3 nach Methode A. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 144°C. Ausbeute: 2,4 g (51%). - Orangerote FeCl₃-Reaktion.

$C_8H_{14}NO_5P$	(235,18)
Ber.	C 40,86 H 6,00 N 5,96 P 13,17
Gef.	C 40,82 H 6,11 N 6,00 P 13,05 (235 ms)
UV:	208,250 nm
IR:	2960,2920(CH); 2400(OH,breit); 1670(C=O); 1610(C=C); 1250(P=O); 1035,950(P-O) cm^{-1}
NMR:	=8,4(s,1H,breit, D_2O); 3,95-4,3(m,2H); 3,90(s,3H); 3,79(d,2H,J= 9 Hz); 2,75(d,3H, J= 9 Hz); 1,33(t,3H)
MS:	m/e= 236(54, $M^{+}+1$); 235(50, M^{+}); 207(40); 204(71); 203(56); 175(64); 158(54); 134(61); 43(100); 42(100).

13. 2-Ethoxy-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-azaphospholin-
3-carbonsäureethylester (13)

Aus 4 nach Methode A. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 136°C. Ausbeute: 1,4 g (28%). - Orangerote $FeCl_3$ -Reaktion.

$C_8H_{16}NO_5P$	(249,20)
Ber.	C 43,38 H 6,47 N 5,62 P 12,43
Gef.	C 43,54 H 6,44 N 5,76 P 12,27 (249 ms)
UV:	208,253 nm
IR:	2980,2930(CH); 2400(OH,breit); 1670(C=O); 1620(C=C); 1260(P=O); 1040,960(P-O) cm^{-1}
NMR:	δ =8,0(s,1H,breit, D_2O); 3,8-4,5(m,4H); 3,75 (d,2H,J= 9 Hz); 2,74(d,3H,J= 9 Hz); 1,36 (t,3H); 1,33(t,3H).

14. 2-Ethoxy-4-hydroxy-2-oxo-1,5,5-trimethyl- Δ^3 -1,2-aza-phospholin-3-carbonsäuremethylester (14)

Aus 5 nach Methode A. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 114°C . Ausbeute: 2,9 g (47%). - Rote FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P}$	(263,23)				
Ber.	C 45,63	H 6,89	N 5,32	P 11,77	
Gef.	C 45,55	H 6,95	N 5,24	P 11,79	(263 ms)
UV:	216, <u>252</u> nm				
IR:	2970, 2940 (CH); 2400 (OH, breit); 1715 (C=O); 1600 (C=C); 1290 (P=O); 1050, 985, 960 (P-O) cm^{-1}				
NMR:	δ =10,4 (s, 1H, breit, D_2O); 3,7-4,2 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 2,62 (d, 3H, J = 9 Hz); 1,40 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,30 (t, 3H).				

15. 2-Ethoxy-4-hydroxy-1-methyl-3-phenyl- Δ^3 -1,2-azaphospholin-2-oxid (15)

Aus 6 nach Methode B. Farblose Kristalle (aus Isopropanol/Aceton) vom Schmp. 178°C . Ausbeute: 2,9 g (57%). - Blau-violette FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{P}$	(253,24)				
Ber.	C 56,92	H 6,37	N 5,53	P 12,23	
Gef.	C 56,97	H 6,30	N 5,39	P 12,17	(253 ms)
UV:	215, <u>281</u> nm				
IR:	2980, 2920 (CH); 2550 (OH, breit); 1765 (C=O); 1640 (C=C); 1240 (P=O); 1040, 1020, 950 (P-O) cm^{-1}				
NMR:	δ =7,6-7,85 (m, 2H); 7,2-7,4 (m, 3H); 7,3 (s, 1H, breit, D_2O); 3,5-4,0 (m, 2H); 2,63 (d, 3H, J = 9 Hz); 1,10 (t, 3H).				

16. 2-Ethoxy-4-hydroxy-2-oxo-4^h-1, -oxaphospholen-7-car-
bonsäureethylester (16)

Aus 7 nach Methode A. Farblose Kristalle (aus Ether/Chloroform) vom Schmp. 97°C. Ausbeute: 1,4 g (29%). - Gelbe FeCl₃-Reaktion.

C₈H₁₃O₆P (236,16)

Ber. C 40,69 H 5,55 P 13,12

Gef. C 40,67 H 5,62 P 12,42 (236 ms)

UV: 248 nm

IR: 2980,2940(CH); 2500(OH,breit); 1755(C=O);
1640(C=C); 1210(P=O); 1020,970(P-O) cm⁻¹

NMR: δ=7,95(s,1H,breit,D₂O); 4,68(d,2H,J= 9 Hz);
4,15-4,55(m,4H); 1,38(t,6H)

MS: m/e= 236(9,M⁺); 209(11); 192(48); 191(52);
163(100); 151(20); 136(31); 132(30); 123(26).

17. 2-Ethoxy-4-hydroxy-5-methyl-2-oxo-4^h-1,2-oxaphospholen-
3-carbonsäureethylester (17)

Aus 8 nach Methode A. Farblose Kristalle (aus Ether/Chloroform) vom Schmp. 48°C. Ausbeute: 0,78 g (15%). - Gelbe FeCl₃-Reaktion.

C₉H₁₅O₆P (250,19)

Ber. C 43,21 H 6,04 P 12,38

Gef. C 43,39 H 6,24 P 12,56 (250 ms)

UV: 236 nm

IR: 2980,2940(CH); 2600(OH,breit); 1720(C=O);
1615(C=C); 1220(P=O); 1040,975(P-O) cm⁻¹

NMR: δ=7,4(s,1H,breit,D₂O); 4,65-5,05(m,1H);
4,0-4,6(m,4H); 1,56(d,3H,J= 8 Hz); 1,37(t,6H)

MS: m/e= 250(67,M⁺); 222(56); 194(7); 178(82);
150(77); 141(56); 134(71); 122(100); 106(75).

18. 2-Ethoxy-4-hydroxy-3-phenyl-4⁵-1,2-oxaphospholen-2-oxid (18)

Aus 9 nach Methode B. Farblose Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. 137°C. Ausbeute: 0,65 g (13%). - Blauviolette FeCl₃-Reaktion.

C₁₁H₁₃O₄P (240,20)

Ber. C 55,00 H 5,46 P 12,89

Gef. C 55,09 H 5,55 P 12,72 (240 ms)

UV: 214, 278 nm

IR: 2980, 2880(CH); 2600(OH, breit); 1645(C=C); 1230(P=O); 1050, 970(P-O); 700 cm⁻¹

NMR: δ=9,8(s, 1H, breit, D₂O); 7,7-7,9(m, 2H); 7,2-7,45(m, 3H); 4,70(d, 2H, J= 3,4 Hz); 3,7-4,5(m, 2H); 1,30(t, 3H)

MS: m/e= 240(16, M⁺); 212(17); 194(5); 184(10); 152(24); 173(16); 154(58); 131(7); 111(100).

19. 2-Ethoxy-4-hydroxy-5-methyl-3-phenyl-4³-1,2-oxaphospholen-2-oxid (19)

Aus 10 nach Methode B. Farblose Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. 135°C. Ausbeute: 0,48 g (10%). - Blauviolette FeCl₃-Reaktion.

C₁₂H₁₅O₄P (254,23)

Ber. C 56,70 H 5,95 P 12,18

Gef. C 56,76 H 5,80 P 12,00 (254 ms)

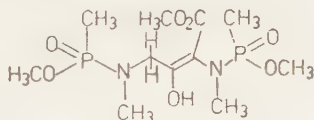
UV: 215, 278 nm

IR: 2980, 2920(CH); 2630(OH, breit); 1635(C=C); 1230(P=O); 1045, 970(P-O); 700 cm⁻¹

NMR: δ=9,35(s, 1H, breit, D₂O); 7,6-7,85(m, 2H); 7,2-7,4(m, 3H); 4,6-5,0(m, 1H); 3,6-4,25(m, 2H); 1,54(d, 3H, J= 7 Hz); 1,31(t, 3H)

MS: $m/e = 254(33, M^+); 226(20); 211(11); 182(58);$
 $154(15); 154(64); 91(27); 77(29); 44(100).$

20. α, γ -Bis-(Methoxy-methylcarboxyphenyl)-methylamino-acet-
essigsäuremethylester (20)



Aus 1 nach Methode B. Farblose Kristalle (aus Ether/Chloroform) vom Schmp. 78°C . Ausbeute: 2,8 g (40%). - Rotviolette FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2$ (358,27)

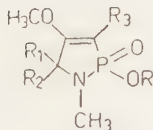
Ber. C 36,12 H 6,75 N 7,82 P 17,30

Gef. C 34,83 H 6,68 N 7,04 P 16,10 (358 ms)

IR: 3400(OH); 2970,2850(CH); 1750(C=O); 1735(Sch.)
 1210(P=O); 1045,950(P-O) cm^{-1}

NMR: $\delta = 5,42(\text{s}, 1\text{H}); 4,0-4,4(\text{m}, 2\text{H}); 3,88(\text{s}, 3\text{H});$
 $3,72(\text{d}, 3\text{H}, J = 12 \text{ Hz}); 3,70(\text{d}, 3\text{H}, J = 12 \text{ Hz});$
 $2,66(\text{d}, 3\text{H}, J = 10 \text{ Hz}); 2,63(\text{d}, 3\text{H}, J = 10 \text{ Hz});$
 $1,62(\text{d}, 3\text{H}, J = 18 \text{ Hz}); 1,58(\text{d}, 3\text{H}, J = 18 \text{ Hz}).$

Enolether 21-24



21. 2,4-Dimethoxy-1,5,5-trimethyl-4 β -1,2-azaphospholin-2-oxid (21)

0,76 g (4 mmol) 11 werden in überschüssige etherische Diazomethanolösung unter Zugabe einiger Tropfen Methanol eingetragen. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Farbloses Öl vom Sdp. 135°C/0,05 Torr. Ausbeute: 0,57 g (70%).

$C_8H_{16}NO_3P$ (205,20)

Ber. C 46,83 H 7,86 N 6,83 P 15,09
Gef. C 46,65 H 7,99 N 6,78 P 14,91 (205 ms)

UV: 210 nm

IR: 2980,2940(CH); 1610(C=C); 1245(P=O); 1050, 985,920(P-O) cm^{-1}

NMR: δ =4,62(d,1H,J= 17 Hz); 3,80(s,3H); 3,57(d,3H, J= 12 Hz); 2,60(d,3H,J= 8 Hz); 1,36(s,3H); 1,34(s,3H).

22. 2-Ethoxy-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-4 β -1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (22)

0,47 g (2 mmol) 12 werden auf überschüssige etherische Diazomethanolösung gestreut. Nach Beendigung der N_2 -Entwicklung wird ausgefallenes 22 abgesaugt. Man erhält farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 131°C. Ausbeute: 0,34 g (65%).

$C_9H_{16}NO_5P$ (249,205)

Ber. C 43,38 H 6,47 N 5,62 P 12,43
Gef. C 43,30 H 6,56 N 5,73 P 12,23 (249 ms)

UV: 229 nm

IR: 2970,2940(CH); 1710(C=O); 1590(C=C); 1250(P=O); 1060,945(P-O) cm^{-1}

NMR: δ =3,8-4,3(m,2H); 4,01(s,3H); 3,83(d,2H,J= 9 Hz); 3,80(s,3H); 2,76(d,3H,J= 9 Hz); 1,31(t,3H).

23. 2-Ethoxy-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-4,5-1,2-azaphospholin-3-carbonsäureethylester (23)

Aus 0,49 g 13 (2 mmol) analog 22. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 111°C. Ausbeute: 0,37 g (70%).

$C_{10}H_{18}NO_5P$ (263,23)

Ber. C 45,63 H 6,89 N 5,32 P 11,77
Gef. C 45,55 H 6,91 N 5,48 P 11,61 (263 ms)
UV: 228 nm
IR: 2980,2940(CH); 1720(C=O); 1600(C=C); 1230
(P=O); 1070,950(P-O) cm^{-1}
NMR: δ =3,95-4,4(m,4H); 3,90(s,3H); 3,76(d,2H,J=9 Hz); 2,64(d,3H,J= 9 Hz); 1,24(t,6H).

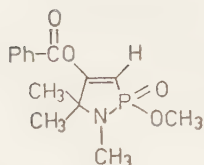
24. 2-Ethoxy-4-methoxy-1-methyl-3-phenyl-4,5-1,2-azaphospholin-2-oxid (24)

Aus 0,51 g (2 mmol) 15 analog 22. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 119°C. Ausbeute: fast quantitativ.

$C_{13}H_{18}NO_3P$ (267,27)

Ber. C 58,42 H 6,79 N 5,24 P 11,59
Gef. C 58,41 H 6,72 N 5,12 P 11,68 (267 ms)
UV: 208,254 nm
IR: 2970,2900(CH); 1600(C=C); 1240(P=O); 1040,
960(P-O) cm^{-1}
NMR: δ =7,6-7,9(m,2H); 7,2-7,5(m,3H); 3,88(d,2H,J= 10 Hz); 3,78(s,3H); 3,6-4,1(m,2H); 2,83
(d,3H,J= 9 Hz); 1,18(t,3H).

25. 4-Benzoyloxy-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-Δ³-1,2-azaphospholin-2-oxid (25)



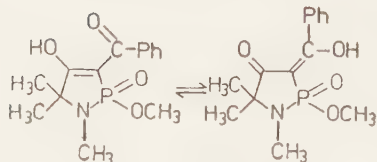
0,46 g (2 mmol) Na-salz von 11 werden fein verrieben in trockenem Ether suspendiert und mit 0,3 g (2,1 mmol) Benzoylchlorid versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, filtriert von ausgefallenem NaCl ab und entfernt das Lösungsmittel

am Rotationsverdampfer. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 68°C. Ausbeute: 0,36 g (61%).

C₁₄H₁₈NO₄P (295,28)

Ber.	C 56,95	H 6,14	N 4,74	P 10,49
Gef.	C 55,39	H 6,45	N 4,60	P 9,80 (295 ms)
UV:	236 nm			
IR:	3080, 2980(CH); 1760, 1740(C=O); 1630(C=C); 1235(P=O); 1045, 1020, 990(P-O) cm ⁻¹			
NMR:	δ=8,0-8,25(m, 2H); 7,4-7,75(m, 3H); 6,22(d, 1H, J= 20 Hz); 3,73(d, 3H, J= 12 Hz); 2,70(d, 3H, J= 9 Hz); 1,49(s, 3H); 1,45(s, 3H).			

26. 3-Benzoyl-4-hydroxy-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-Δ³-1,2-azaphospholin-2-oxid (26)



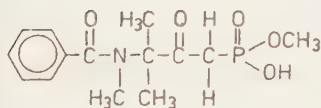
0,30 g (1 mmol) 25 werden mit 0,6 g trockenem Kaliumcarbonat in 20 ml wasserfreiem Essigester und etwas 11 unter Rückfluß 2-3 h erhitzt. Nach

Abziehen des Lösungsmittels wird in Wasser aufgenommen und mit Methylenchlorid gewaschen. Anschließend säuert man an und schüttelt 3 mal gegen Methylenchlorid aus. Man trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Farblose Kristalle

(aus Ether) vom Schmp. 148°C . Ausbeute: 0,06 g (20%). -
Rote FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P}$	(295,28)
Ber.	C 56,95 H 6,14 N 4,75 P 10,49
Gef.	C 56,98 H 6,10 N 4,66 P 10,30 (295 ms)
UV:	208,230,319 nm
IR:	2980,2930(CH); 1670(C=O); 1210(P=O); 1040, 980(P-O) cm^{-1}
NMR:	δ =12,4(s,1H,breit, D_2O); 8,35-8,6(m,2H); 7,4- 7,7(m,3H); 3,45(d,3H, J = 12 Hz); 2,71(d,3H, J = 9 Hz); 1,48(s,3H); 1,44(s,3H).

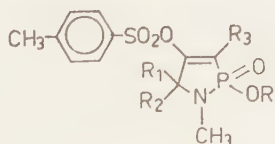
27. 3-(Benzoyl-methylamino)-3-methyl-2-oxo-butan-phosphon-
säuremonomethylester (27)



Herstellung analog 26 - jedoch mit
wasserhaltigem Essigester. Farbloses
Pulver vom Schmp. 162°C . Ausbeute:
0,08 g (28%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$	(285,28)
IR:	2980,2950(CH); 2300(OH,breit); 1730,1700 (C=O); 1620(C=C); 1240(P=O); 1040,980(P-O) cm^{-1}
NMR:	δ =10,5(s,1H,breit, D_2O); 7,46(s,5H); 3,38(d, 2H, J = 22 Hz); 3,04(s,3H); 1,53(s,6H)
MS:	m/e = 285(M^+).

Sulfonierte Phostame 28 und 29



28. α -Methoxy-4-tosyloxy-1,5,5-trimethyl- Δ^3 -1,2-azaphospho-
lin-2-oxid (28)

Herstellung analog 25 aus 0,46 g (2 mmol) Na-salz von 11 und 0,38 g (2 mmol) Tosylchlorid. Farblose Kristalle (aus Ether/Petrolether) vom Schmp. 144°C. Ausbeute: 0,21 g (30%).

$C_{14}H_{20}NO_5PS$ (345,36)

Ber.	C 48,69	H 5,84	N 4,06	P 8,97
Gef.	C 48,77	H 5,93	N 4,03	P 8,80 (345 ms)
UV:	224 nm			
IR:	3090,2980,2940(CH); 1620(C=C); 1370(SO ₂); 1230(P=O); 1050,990(P-O) cm ⁻¹			
NMR:	δ =7,90(d,2H,J= 9 Hz); 7,39(d,2H,J= 9 Hz); 5,72(d,1H,J= 18 Hz); 3,60(d,3H,J= 15 Hz); 2,58(s,3H); 2,56(d,3H,J= 9 Hz); 1,20(s,3H); 1,17(s,3H).			

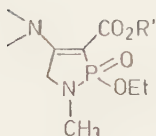
29. 2-Ethoxy-1-methyl-5-phenyl-4-tosyloxy- Δ^3 -1,2-azaphos-
pholin-2-oxid (29)

Herstellung analog 25 aus 0,55 g (2 mmol) Na-salz von 15 und 0,38 g Tosylchlorid (2 mmol). Farblose Kristalle vom Schmp. 72°C. Ausbeute: 0,63 g (77%).

$C_{19}H_{22}NO_5PS$ (407,43)

Ber.	C 56,01	H 5,44	P 7,60	S 7,87
Gef.	C 55,96	H 5,52	P 7,55	S 7,83 (407 ms)
UV:	204,228 nm			
IR:	2980,2930(CH); 1630(C=C); 1220(P=O); 1040, 950(P-O) cm ⁻¹			
NMR:	δ =7,0-7,7(m,9H); 4,12(d,2H,J= 8 Hz); 3,4- 4,0(m,2H); 2,90(d,3H,J= 9 Hz); 2,40(s,3H); 1,17(t,3H).			

Enamine 30 - 34



30. 4-Amino-2-ethoxy-1-methyl-2-oxo-4,3-1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (30)

Eine Lösung von 0,5 g (2 mmol) 22 in 20 ml Methanol wird mit überschüssiger wäßriger 25%-iger Ammoniaklösung versetzt und 20 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Einengen am Rotavapor erhält man durch Anreiben mit Ether farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 142°C. Ausbeute: 0,34 g (72%).

$C_8H_{15}N_2O_4P$ (234,19)

Ber. C 41,03 H 6,46 N 11,96 P 13,22
 Gef. C 41,04 H 6,56 N 11,89 P 13,08 (234 ms)
 UV: 218, 250 nm
 IR: 3400, 3130(NH); 2980, 2960(CH); 1685(C=O); 1630(C=C); 1215(P=O); 1035, 950(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =7,70(s, 2H, breit, D_2O); 3,82(d, 2H, J= 10 Hz); 3,6-4,2(m, 2H); 3,78(s, 3H); 2,66(d, 3H, J= 8 Hz); 1,27(t, 3H).

31. 4-Benzylamino-2-ethoxy-1-methyl-2-oxo-4,3-1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (31)

Herstellung analog 30 aus 0,5 g (2 mmol) 22 und 0,23 g (2,2 mmol) Benzylamin. Farblose Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. 172°C. Ausbeute: 0,46 g (71%).

$C_{15}H_{21}N_2O_4P$ (324,32)

Ber. C 55,55 H 6,53 N 8,64 P 9,38
 Gef. C 55,68 H 6,42 N 8,42 P 9,38 (324 ms)
 UV: 206,269 nm
 IR: 3230(NH); 2970,2930(CH); 1670(C=O); 1590
 (C=C); 1210(P=O); 1060,1035,960(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =8,95(s,1H,breit); 7,36(s,5H); 4,40(d,2H,
 J= 6 Hz); 3,9-4,3(m,2H); 3,81(s,3H); 3,80(d,
 2H,J= 9 Hz); 2,72(d,3H,J= 8 Hz); 1,29(t,3H).

32. 2-Ethoxy-1-methyl-2-oxo-4-pyrrolidino-4 β -1,2-azaphos-
pholin-3-carbonsäuremethylester (32)

Herstellung analog 30 aus 0,5 g (2 mmol) 22 und 0,16 g (2,2 mmol) Pyrrolidin. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 132°C. Ausbeute: 0,35 g (61%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (288,29)

Ber. C 49,98 H 7,34 N 9,72 P 10,74
 Gef. C 48,12 H 7,13 N 9,01 P 10,21 (288 ms)
 UV: 206,278 nm
 IR: 2980,2950(CH); 1690(C=O); 1575(C=C); 1220
 (P=O); 1070,940(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =3,9-4,3(m,2H); 3,75(s,3H); 3,72(d,2H,J= 10 Hz); 3,4-3,6(m,4H); 2,72(d,3H,J= 9 Hz); 1,9-2,1(m,4H); 1,28(t,3H).

33. 4-Benzylamino-2-ethoxy-1-methyl-2-oxo-4 β -1,2-azaphos-
pholin-3-carbonsäureethylester (33)

Herstellung analog 30 aus 0,53 g (2 mmol) 23 und 0,23 g (2,2 mmol) Benzylamin. Farblose Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. 136°C. Ausbeute: 0,56 g (83%).

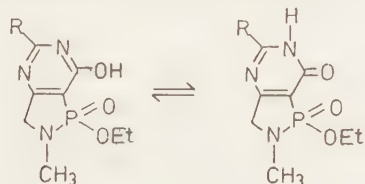
$C_{16}H_{23}N_2O_4P$ (338,34)
 UV: 206, 271 nm
 IR: 3240(NH); 2980, 2940(CH); 1675(C=O); 1595
 (C=C); 1215(P=O); 1040(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =8,7(s, 1H, breit); 7,35(s, 5H); 4,37(d, 2H,
 $J = 7$ Hz); 3,8-4,25(m, 4H); 3,76(d, 2H, $J = 9$ Hz);
 2,67(d, 3H, $J = 9$ Hz); 1,31(t, 6H)
 MS: $m/e = 338(M^+)$.

34. 2-Ethoxy-4-hydrazino-1-methyl-2-oxo-4,3-1,2-azaphospho-
lin-3-carbonsäuremethylester (34)

Herstellung analog 30 aus 0,5 g (2 mmol) 22 und 0,07 g (2,1 mmol) wasserfreiem Hydrazin. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. $193^{\circ}C$. Ausbeute: 0,34 g (68%).

$C_8H_{16}N_3O_4P$ (249,21)
 Ber. C 38,56 H 6,47 N 16,86 P 12,43
 Gef. C 37,39 H 6,08 N 16,74 P 12,17
 UV: 220, 267 nm
 IR: 3290, 3180(NH); 2985, 2940(CH); 1675(C=O);
 1590(C=C); 1210(P=O); 1060, 965(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ : 4,95(s, 3H, breit, D_2O); 3,86(d, 2H, $J = 9$ Hz);
 3,6-4,1(m, 2H); 3,60(s, 3H); 2,55(d, 3H, $J = 8$ Hz);
 1,12(t, 3H).

Azaphospholino-pyrimidine 35 und 36



35. 5-Ethoxy-4-hydroxy-6-methyl-5-oxo-2-phenyl-4,3-1,2-aza-phospholino[4,3-d]pyrimidin (35)

Mit 0,21 g Natriumethylat werden 0,47 g (3 mmol) Benzamidin-HCl etwa 1 h in absolutem Ethanol erhitzt. Nach Abnutschen von ausgefallenem NaCl wird die abgekühlte ethanoli-sche Lösung mit 0,63 g (2,5 mmol) 22 versetzt. Im Laufe von 2 h fallen farblose Kristalle aus. Schmp. (aus Ethanol) 231°C. Ausbeute: 0,42 g (55%).

$C_{14}H_{16}N_3O_3P$ (305,28)

Ber. C 55,08 H 5,28 N 13,72 P 10,15

Gef. C 53,68 H 4,91 N 13,14 P 9,84

UV: 209, 237, 294 nm

IR: 3400(OH, breit); 2980, 2900(CH); 1600(C=C); 1200(P=O); 1050, 955(P-O) cm^{-1}

NMR: (d_6 -DMSO) δ =8,3-8,5(m, 2H); 7,3-7,6(m, 4H, D_2O (3H); 3,83 (d, 2H, J= 8 Hz); 3,6-4,1(m, 2H); 2,68(d, 3H, J= 8 Hz); 1,18 (t, 3H)

MS: m/e= 333(25, M^+ +28); 305(81, M^+); 277(62); 261(75); 248(63); 214(22); 186(30); 105(100); 77(53);

36. 2-Amino-5-ethoxy-4-hydroxy-6-methyl-5-oxo-4,3-1,2-aza-phospholino[4,3-d]pyrimidin (36)

Herstellung analog 35 aus 0,29 g (3 mmol) Guanidin-HCl und 0,63 g (2,5 mmol) 22. Farblose Kristalle (aus Methanol) vom Schmp. 240°C. Ausbeute: 0,37 g (50%).

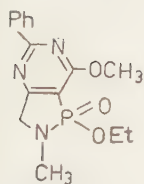
$C_8H_{13}N_4O_3P$ (244,19)

UV: 225, 279 nm

IR: 3420, 3300, 3150(NH); 3000(CH); 1660(C=N); 1560(C=C); 1200(P=O); 1050, 950(P-O) cm^{-1}

NMR: (d_6 -DMSO) δ =7,8(s,3H,breit, D_2O); 3,80(d,2H, J = 8 Hz); 3,4-3,95(m,2H); 2,70(d,3H, J = 8 Hz); 1,23 (t,3H).

37. 5-Ethoxy-4-methoxy-6-methyl-5-oxo-2-phenyl-4,3-1,2-azaphospholino[4,3-d]pyrimidin (37)



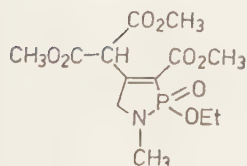
0,49 g (2 mmol) 35 werden in überschüssige etherische Diazomethanolösung eingetragen. Nach Beendigung der Reaktion entfernt man das Lösungsmittel und trennt durch Säulenchromatographie mit Methylenchlorid von Zersetzungsprodukten ab. Beim Einrotieren am Rotavapor erhält man farblose Kristalle vom Schmp. $148^{\circ}C$. Ausbeute:

0,28 g (45%).

$C_{15}H_{18}N_3O_3P$ (319,30)

Ber. C 56,43 H 5,68 N 13,16 P 9,70
 Gef. C 56,30 H 5,75 N 12,95 P 9,55 (319 ms)
 UV: 204,265(Sch.), 280 nm
 IR: 2980,2940,2900(CH); 1600,1580(C=C); 1240 (P=O); 1050,970(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =8,45-8,7(m,2H); 7,5-7,7(m,3H); 4,24(s,3H); 3,95-4,4(m,2H); 2,93(d,3H, J = 9 Hz); 1,37(t,3H).

38. (2-Ethoxy-3-methoxycarbonyl-1-methyl-2-oxo-4,3-1,2-azaphospholin-4-yl)-malonsäuredimethylester (38)



Aus 50 mg (2,2 mmol) Natrium in 30 ml trockenem Methanol und 0,29 g (2,2 mmol) Malonsäuredimethylester wird eine Suspension von Na-Malonester hergestellt. Dazu gibt man 0,5 g (2 mmol) 22 und rührt 3 h

bei Raumtemperatur. Danach wird Methanol abgezogen, der verbleibende kräftig gelbe Rückstand in Wasser gelöst, mit 3 N HCl vorsichtig angesäuert und 3 mal gegen Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das verbleibende Öl in Ether aufgenommen. Bei -10° fallen farblose Kristalle vom Schmp. 101°C . Ausbeute: 0,39 g (56%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_8\text{P}$ (349,15)

Ber. C 44,72 H 5,77 N 4,01 P 8,87

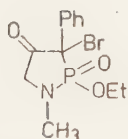
Gef. C 44,57 H 5,95 N 4,24 P 8,93

UV: 212,251(Sch.), 356 nm

IR: 2980,2960(CH); 1750,1735,1710(C=O); 1625 (C=C); 1250(P=O); 1035,960(P-O) cm^{-1}

NMR: δ 5,93(d, 1H, J = 2 Hz); 4,0(d, 2H, J = 7 Hz); 3,7-4,3(m, 2H); 3,86(s, 3H); 3,80(s, 3H); 2,78(d, 3H, J = 8 Hz); 1,32(t, 3H).

39. 3-Brom-2-ethoxy-1-methyl-3-phenyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (39)



0,56 g (2 mmol) 15 werden in 15 ml Chloroform suspendiert und tropfenweise mit Brom versetzt, bis die Lösung sich nicht mehr entfärbt. Überschüssiges Brom wird zusammen mit dem Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Zur Reinigung gibt man mit Me-

thylenchlorid über eine kurze Kieselgelsäule. Farblose Kristalle (aus Ether/Petrolether) vom Schmp. 112°C . Ausbeute: 0,35 g (53%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrNO}_3\text{P}$ (332,14)

Ber. C 43,40 H 4,55 Br 24,06 N 4,22 P 9,32

Gef. C 44,89 H 4,95 Br 23,88 N 4,33 P 8,86

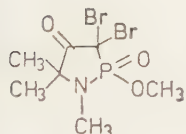
UV: 212,266(Sch.) nm

IR: 2990, 2940(CH); 1750(C=O); 1260(P=O); 1020, 965(P-O); 750, 550 cm^{-1}

NMR: δ =7,6-7,9(m, 2H); 7,3-7,5(m, 3H); 3,2-4,1(m, 4H); 2,88(d, 3H, J= 10 Hz); 0,99(t, 3H)

MS: m/e= 332(10, M^+); 304(83); 276(22); 252(84); 224(88); 196(24); 154(88); 105(93); 44(100).

40. 3,3-Dibrom-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (40)



Herstellung analog 39 aus 0,38 g (2 mmol) 11.
 Farblose Kristalle vom Schmp. 76°C. Ausbeute:
 0,23 g (33%).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{BrNO}_3\text{P}$

(348,98)

Ber. C 24,09 H 3,47 N 4,01 P 8,88

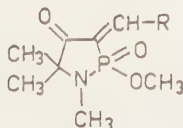
Gef. C 24,20 H 3,57 N 4,18 P 8,77

UV: 202 nm

IR: 2985, 2950(CH); 1750(C=O); 1265(P=O); 1030, 980(P-O) cm^{-1}

NMR: δ =4,04(d, 3H, J= 11 Hz); 2,78(d, 3H, J= 10 Hz); 1,70(s, 3H); 1,43(s, 3H).

α -Alkyliden-phostame 41 - 44



41. 3-Benzyliden-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospho-
lidin-4-on-2-oxid (41)

0,38 g (2 mmol) 11, 0,21 g (2 mmol) Benzaldehyd und 0,07 g (0,6 mmol) Piperidinacetat werden in 50 ml Benzol etwa 5 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum bringt man den rötlichen Rückstand auf eine Kieselgelsäule und eluiert mit Ether/Petrolether überschüssigen Benzaldehyd. Dann wird mit Methylenchlorid 41 gewonnen. Leicht gelbliche Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 96°C. Ausbeute: 0,31 g (55%).

$C_{14}H_{18}NO_3P$ (279,28)

Ber. C 60,21 H 6,50 N 5,02 P 11,09

Gef. C 60,22 H 6,62 N 5,11 P 11,00

UV: 230, 319 nm

IR: 3050, 2980(CH); 1720(C=O); 1600(C=C); 1230 (P=O); 1055, 970(P-O) cm^{-1}

NMR: δ =8,05-8,3(m, 2H); 8,14(d, 1H, J= 38 Hz); 7,3-7,6(m, 3H); 3,38(d, 3H, J= 12 Hz); 2,72(d, 3H, J= 9 Hz); 1,42(s, 3H); 1,39(s, 3H)

MS: m/e= 293(3, M^+ +14); 279(64, M^+); 264(58); 251(56); 236(58); 173(52); 101(48); 56(100).

42. 3-(4'-Chlorbenzyliden)-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-
azaphospholidin-4-on-2-oxid (42)

Herstellung analog 41 mit 0,28 g (2 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd. Gelbliche Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 117°C. Ausbeute: 0,33 g (52%).

$C_{14}H_{17}ClNO_3P$ (313,73)

Ber. C 53,60 H 5,46 N 4,46 P 9,87

Gef. C 53,60 H 5,46 N 4,32 P 9,74

UV: 230, 326 nm
 IR: 3070, 2980(CH); 1720(C=O); 1590(C=C); 1250
 (P=O); 1040, 985, 970(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =8,11(d, 1H, J= 38 Hz); 8,10(d, 2H, J= 9 Hz):
 7,47(d, 2H, J= 9 Hz); 3,55(d, 3H, J= 12 Hz);
 2,77(d, 3H, J= 9 Hz); 1,44(s, 3H); 1,41(s, 3H)
 MS: m/e= 327(4, M^+ +14); 313(45, M^+); 298(43);
 285(42); 270(41); 207(35); 160(53); 59(100).

43. 3-Cinnamyliden-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphos-
pholidin-4-on-2-oxid (43)

Herstellung analog 41 mit 0,26 g (2 mmol) Zimtaldehyd. Gelbe
 Kristalle vom Schmp. 102°C. Ausbeute: 0,37 g (60%).

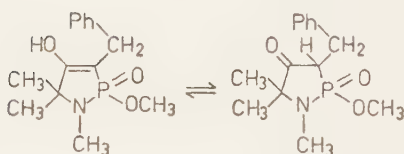
$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}$ (305,32)
 Ber. C 62,34 H 6,60 N 4,58 P 10,14
 Gef. C 62,75 H 6,45 N 4,64 P 10,16 (305 ms)
 UV: 240, 364 nm
 IR: 2980(CH); 1710(C=O); 1610, 1580(C=C); 1220
 (P=O); 1050, 990, 970(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =7,3-7,8(m, 8H); 3,70(d, 3H, J= 12 Hz); 2,72
 (d, 3H, J= 9 Hz); 1,38(s, 3H); 1,36(s, 3H).

44. 3-(3'-Indolyl)-methylen-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-
1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (44)

a) Herstellung analog 41 mit 0,29 g (2 mmol) Indolcarbalde-
 hyd.
 b) 0,38 g (2 mmol) 11 werden mit 0,29 g (2 mmol) Indolcarb-
 aldehyd und 3 Tropfen Piperidin in 5 ml Ethanol kurz er-
 hitzt, bis gelbe Kristalle ausfallen. Schmp. (aus Methanol)
 256°C. Ausbeute: 0,46 g (72%).

$C_{16}H_{19}N_2O_3P$	(318,31)				
Ber.	C 60,37	H 6,02	N 8,80	P 9,73	
Gef.	C 60,47	H 6,14	N 8,77	P 9,59	
UV:	209,273,417	nm			
IR:	3120(NH); 3060,2980(CH); 1680(C=O); 1590				
	(C=C); 1240(P=O); 1065,970(P-O)	cm^{-1}			
NMR:	δ =12,7(s,1H,breit, D_2O); 9,08(s,1H); 8,92(d,				
	1H,J= 38 Hz); 7,3-7,9(m,4H); 3,42(d,3H,J=				
	15 Hz); 2,87(d,3H,J= 9 Hz); 1,37(s,3H);				
	1,34(t,3H).				

45. 3-Benzyl-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (45)

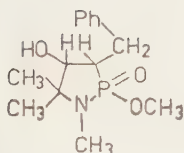


0,28 g (1 mmol) 41 werden in 20 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 0,04 g (1 mmol) Natriumborhydrid unter Zugabe einiger Tropfen Ethanol ver-

setzt. Nach 15 min. Rühren zieht man im Vakuum das Lösungsmittel ab, löst das Natriumsalz in Wasser, schüttelt nach Ansäuern mit 3 N HCl 2mal mit Methylenchlorid aus und trocknet über Natriumsulfat. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. $157^{\circ}C$. Ausbeute: 0,13 g (46%).

$C_{14}H_{20}NO_3P$	(281,29)				
Ber.	C 59,78	H 7,17	N 4,98	P 11,01	
Gef.	C 59,88	H 7,38	N 5,04	P 10,81	(281 ms)
UV:	209	nm			
IR:	2980,2940(CH); 2600(OH,breit); 1620(C=C);				
	1235(P=O); 1050,975(P-O); 700	cm^{-1}			
NMR:	δ =10,75(s, $\sim$ 0,3 H, D_2O); 7,21(s,5H); 2,8-3,8				
	(m, $\sim$ 2,7 H); 3,01(d,3H,J= 12 Hz); 2,51(d,3H,				
	J= 9 Hz); 1,32(s,6H).				

46. 3-Benzyl-4-hydroxy-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-2-oxid (46)



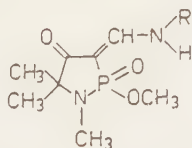
0,28 g (1 mmol) 41 werden in 20 ml Ethanol mit überschüssigem Natriumborhydrid versetzt und 1 h bei Raumtemperatur bis zur Beendigung der Reaktion gerührt. Aufarbeitung wie bei 45. Farblose Kristalle (aus Ether/Petrolether) vom Schmp. 132°C. Ausbeute: 0,11 g (39%).

$C_{14}H_{23}NO_3P$

(283,31)

Ber. C 59,35 H 7,83 N 4,94 P 10,93
 Gef. C 59,25 H 7,81 N 4,97 P 10,83 (283 ms)
 UV: 209 nm
 IR: 3240(OH, breit); 2970, 2940(CH); 1240(P=O); 1040, 975(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =7,1-7,5(m, 5H); 2,6-3,9(m, 5H); 3,05(d, 3H, J= 12 Hz); 2,43(d, 3H, J= 9 Hz); 1,66(s, 3H); 1,23(s, 3H).

Aminomethylenphostame 47 - 49 und 51



47. 3-Dimethylaminomethylen-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-azaphospholidin-4-on-2-oxid (47)

0,57 g (3 mmol) 11 werden 3 min. mit überschüssigem DMFA erhitzt. Die dunkelrote Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft, dabei fallen fast farblose Kristalle. Schmp. 162°C. Ausbeute: 0,52 g (70%). - Orangerote $FeCl_3$ -Reaktion.

$C_{10}H_{19}N_2O_3P$ (246,26)

Ber. C 48,77 H 7,78 N 11,37 P 12,58
 Gef. C 48,66 H 7,67 N 11,34 P 12,49 (246 ms)
 UV: 204, 302 nm
 IR: 2980,2940(CH); 1675(C=O); 1585(C=C); 1230
 (P=O); 1060,990,965(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =7,73(d, 1H, J= 28 Hz); 3,55(d, 3H, J= 12 Hz);
 3,45(s, 3H); 3,30(s, 3H); 2,63(d, 3H, J= 8 Hz);
 1,30(s, 6H).

48. 3-Benzylaminomethylen-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-
azaphospholidin-4-on-2-oxid (48)

Herstellung analog 30 aus 0,25 g (1 mmol) 47 und 0,11 g (1,1 mmol) Benzylamin. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 141°C. Ausbeute: 0,25 g (81%). - Orangerote $FeCl_3$ -Reaktion.

$C_{15}H_{21}N_2O_3P$ (308,32)

Ber. C 58,44 H 6,86 N 9,08 P 10,04
 Gef. C 56,86 H 7,00 N 8,87 P 9,56 (308 ms)
 UV: 208, 301 nm
 IR: 3280(NH); 2970,2940(CH); 1670(C=O); 1600
 (C=C); 1225(P=O); 1065,965(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =10,8(s, 1H, breit, D_2O); 7,48(q, D_2O :d, 1H);
 7,36(s, 5H); 4,52(d, D_2O :s, 2H, J= 6 Hz); 3,55(d,
 3H, J= 12 Hz); 2,61(d, 3H, J= 9 Hz); 1,30(s, 6H).

49. 2-Methoxy-3-methylaminomethylen-1,5,5-trimethyl-1,2-
azaphospholidin-4-on-2-oxid (49)

Herstellung analog 30 aus 0,25 g (1 mmol) 47 und überschüssiger ethanolischer Methylaminlösung. Farblose Kristalle (aus

Ether) vom Schmp. 144°C . Ausbeute: 0,21 g (90%).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ (232,22)

Ber. C 46,55 H 7,38 N 12,06 P 13,34
 Gef. C 46,56 H 7,58 N 11,92 P 12,97 (232 ms)
 UV: 204, 301 nm
 IR: 3220(NH); 2980, 2940(CH); 1655(C=O); 1590(C=C);
 1250(P=O); 1060, 980(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =10,5(s, 1H, breit, D_2O); 7,48(m, D_2O : q); 3,52
 (d, 3H, J= 12 Hz); 3,18(d, D_2O : s, 3H, J= 5 Hz);
 2,60(d, 3H, J= 10 Hz); 1,28(s, 6H).

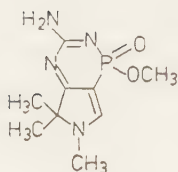
50. 3-Anilinomethyliden-2-methoxy-1,5,5-trimethyl-1,2-aza-
phospholidin-4-on-2-oxid (51)

0,19 g (1 mmol) 11 werden in 0,4 g o-Ameisensäuretriethylester
 15 min. auf 100° erwärmt; dann gibt man zu der Lösung 0,11 g
 (1,1 mmol) Anilin und beläßt weitere 15 min. bei 100° . Beim
 Einengen am Rotavapor kristallisiert 51 in gelblichen Na-
 deln. Schmp. (aus Methanol) 201°C . Ausbeute: 0,13 g (44%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ (294,29)

UV: 208, 230, 314 nm
 IR: 3040, 2990(CH); 1650(C=O); 1620(C=C); 1250
 (P=O); 1060, 980(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =12,4(s, 1H, breit, D_2O); 7,94(q, D_2O : d, 1H, J=
 6 Hz); 7,05-7,4(m, 5H); 3,60(d, 3H, J= 12 Hz);
 2,66(d, 3H, J= 9 Hz); 1,34(s, 6H);
 MS: m/e= 295(M^+ +1); 294(M^+).

51. 2-Amino-4-methoxy-6,7,7-trimethyl-(2'-pyrrolino)[3,4-b]
1,3-diaza-4-phosphorin-4-oxid (52)



Aus 0,32 g (3,3 mmol) Guanidin-HCl wird (wie bei 35) die Base freigesetzt und mit 0,75 g (3 mmol) 47 in 50 ml Ethanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten im Kühlschrank fällt ein farbloses Pulver aus. Schmp. (aus Ethanol) 212°C. Ausbeute: 0,51 g (70%).

$C_9H_{15}N_4O_2P$

(242,22)

Ber.

C 44,63 H 6,24 N 23,13 P 12,79

Gef.

C 44,70 H 6,23 N 23,04 P 11,93 (242 ms)

UV:

220,307 nm

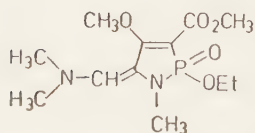
IR:

3400,3200(NH); 2980,2940(CH); 1660(C=N); 1570(C=C); 1220(P=O); 1050,970(P-O) cm^{-1}

NMR: (d_6 -DMSO)

δ =8,21(d, 1H, J= 4 Hz); 6,23(s, 2H, D_2O); 3,40(d, 3H, J= 12 Hz); 3,13(s, 3H); 1,13(s, 6H).

52. 5-Dimethylaminomethylen-2-ethoxy-4-methoxy-1-methyl-2-
oxo-43-1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (53)



0,5 g (2 mmol) 22 werden mit überschüssigem DMFA etwa 1 h bei 120°C erwärmt. Die rotbraune Lösung gibt man zur Reinigung mit Aceton über eine Kieselgelsäule und erhält nach Abdampfen des Lösungsmittels ein gelbliches Öl. Ausbeute: etwa 0,14 g (20%).

$C_{12}H_{21}N_2O_5P$

(304,28)

IR:

2970,2940(CH); 1700(C=O); 1625(C=C); 1235(P=O); 1070,1030,945(P-O) cm^{-1}

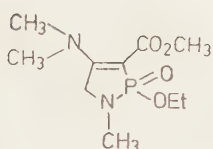
NMR:

δ =6,58(d, 1H, J= 2 Hz); 4,12(s, 3H); 3,82(s, 3H); 3,05(s, 6H); 2,82(d, 3H, J= 10 Hz); 1,33(t, 3H)

MS:

m/e= 304(M^+).

53. 4-Dimethylamino-2-ethoxy-1-methyl-2-oxo-4 β -1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (54)



0,5 g (2 mmol) 22 werden mit überschüssigem His-dimethylamino-tert.butyloxy-methan 20 min. erhitzt. Nach Abdampfen überschüssigen Aminalesters erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 137°C. Ausbeute: 0,2 g (38%).

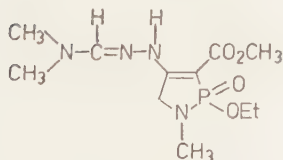
$C_{10}H_{19}N_2O_4P$ (262,26)

IR: 2990,2940(CH); 1690(C=O); 1585(C=C); 1225 (P=O); 1050,960(P-O) cm^{-1}

NMR: δ =3,6-4,1(m,2H); 3,75(s,3H); 3,14(s,6H); 2,74(d,3H, J= 8 Hz); 1,37(t,3H)

MS: m/e= 262(M^+).

54. 2-Ethoxy-4-(2'-dimethylaminomethylen)-hydrazino-1-methyl-2-oxo-4 β -1,2-azaphospholin-3-carbonsäuremethylester (55)



Herstellung analog 53 aus 0,5 g (2 mmol) 34. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 174°C. Ausbeute: 0,45 g (74%).

$C_{11}H_{21}N_4O_4P$ (304,32)

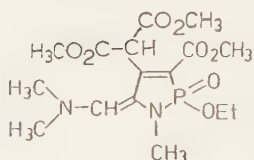
Ber. C 43,40 H 6,96 N 18,41 P 10,18
Gef. C 43,40 H 6,93 N 18,24 P 10,16 (304 ms)

UV: 208, 316 nm

IR: 3190(NH); 2990,2900(CH); 1660(C=C); 1620 (C=C); 1245(P=O); 1030,950(P-O) cm^{-1}

NMR: $\delta=10,5(s,1H,D_2O)$; $7,40(s,1H)$; $7,8-4,2(m, 2H)$; $3,70(s,3H)$; $2,86(s,6H)$; $2,70(d,3H,J= 8\text{ Hz})$; $1,23(t,3H)$.

55. 5-Dimethylamimethylen-2-ethoxy-3-methoxycarbonyl-1-methyl-2-oxo-4³-1,2-azaphospholin-4-yl)-malonsäure-dimethylester (56)



0,7 g (2 mmol) 38 werden 5 min. in überschüssigem DMFA bei 100° erhitzt, wobei eine gelb-braune Lösung entsteht. Nach Abdestillieren von verbliebenem DMFA im Vakuum wird der Rückstand auf eine Kieselgelsäule aufgebracht und mit Me-

thylenchlorid/Essigester eine gelbe Fraktion gewonnen. Man erhält (aus Ether/Methylenchlorid) gelbe Kristalle vom Schmp. $118^{\circ}C$. Ausbeute: 0,29 g (36%).

$C_{16}H_{25}N_2O_8P$ (404,36)

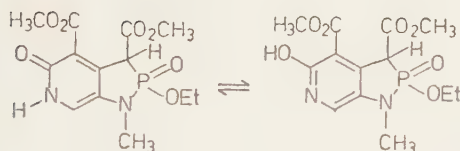
Ber. C 47,54 H 6,23 N 6,93 P 7,66
Gef. C 47,41 H 6,14 N 6,80 P 7,55 (404 ms)

UV: 257,410 nm

IR: 2940(CH); 1780,1700(C=O); 1630(C=C); 1270 (P=O); 1050,960(P-O) cm^{-1}

NMR: $\delta=6,64(d,1H,J= 1\text{ Hz})$; $6,58(d,1H,J= 1\text{ Hz})$; $3,7-4,25(m,2H)$; $3,82(s,3H)$; $3,77(s,6H)$; $3,08(s,6H)$; $2,95(d,3H,J= 9\text{ Hz})$; $1,30(t,3H)$.

56. 2-Ethoxy-5-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-azaphospho-
lidino [5,4-c]pyridin-3,4-dicarbonsäuredimethyl-
ester (57)



0,4 g (1 mmol) 56 werden
1 h in überschüssiger, wäß-
riger Ammoniaklösung er-
hitzt, wobei sich die gelbe
Farbe der Lösung verliert.
Nach Eindampfen und Ansäu-

ern erhält man gelbliche Kristalle (aus Isopropylether) vom
Schmp. 108°C. Ausbeute: 0,2 g (58%). - Rote FeCl₃-Reaktion.

C₁₃H₁₇N₂O₇P (344,26)

Ber. C 45,36 H 4,98 N 8,13 P 9,00

Gef. C 45,22 H 5,23 N 8,00 P 8,85

UV: (EtOH) 209,242, 330 nm

(DMSO) 256, 345 nm

(CHCl₃) 240, 363 nm

IR: 3240,3150(NH, breit); 2980,2950(CH); 1725

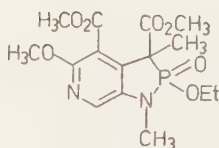
(C=O); 1640,1525(C=C); 1270(P=O); 1045,950
(P-O) cm⁻¹

NMR:(CDCl₃) δ-9,0(s, 1H, breit, D₂O); 7,30(s, 1H); 4,65 und
4,40(d, 1H, J= 19,20 Hz, D₂O); 3,91 und 3,89(s,
3H); 3,80(s, 3H); 2,97 und 2,93(d, 3H, J= 8 Hz);
1,42 und 1,36(t, 3H).

(DMSO-d₆) δ=8,34 und 7,14(s, 1H); 3,8-4,6(m, 3H, D₂O:2H);
3,74(s, 6H); 2,82(d, 3H, J= 8 Hz); 1,26 und 1,37
(t, 3H)

MS: m/e= 344(38, M⁺); 312(100); 284(95); 252(60);
240(24); 225(37); 182(45); 154(80).

57. 2-Ethoxy-5-methoxy-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2-azaphospholindino[5,4-c]pyridin-3,4-dicarbonsäuredimethylester (58)



0,18 g (0,5 mmol) 57 werden kurzzeitig mit überschüssiger etherischer Diazomethanlösung versetzt. Man zieht den Ether unter vermindertem Druck ab, gibt den Rückstand mit Methylenchlorid/Essigester über eine Kieselgelsäule und er-

hält farblose Kristalle vom Schmp. 156°C (aus Diisopropylether). Ausbeute: 0,07 g (37%).

$C_{15}H_{21}N_2O_7P$ (372,32)

Ber. C 48,39 H 5,69 N 7,52 P 8,32

Gef. C 46,64 H 5,44 N 7,64 P 7,88

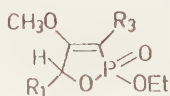
UV: 209, 235 (Sch.), 330 nm

IR: 2990, 2950 (CH); 1730 (C=O); 1580 (C=C); 1260 (P=O); 1030, 965 (P-O) cm^{-1}

NMR: δ =7,61 (s, 1H); 3,9-4,3 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,06 (d, 3H, J = 9 Hz); 1,82 (d, 3H, J = 19 Hz); 1,30 (t, 3H)

MS: m/e = 372 (58, M^+); 344 (23); 341 (5); 312 (18); 268 (33); 253 (18); 91 (70); 45 (100); 44 (100).

Enolether 59, 61 und 62



58. 2-Ethoxy-4-methoxy-2-oxo-1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (59)

Herstellung analog 22 aus 0,94 g (4 mmol) 16. Farblose Kristalle (aus Chloroform/Ether) vom Schmp. 68°C. Ausbeute: 0,43 g (43%).

$C_9H_{15}O_6P$ (250, 19)

Ber. C 43,21 H 6,04 P 12,38

Gef. C 43,21 H 6,06 P 12,31 (250 ms)

UV: 227 nm

IR: 2990, 2960(CH); 1740(C=O); 1615(C=C); 1230 (P=O); 1025, 980(P-O) cm^{-1}

NMR: δ =4,90(d, 2H, J= 2 Hz); 3,95-4,5(m, 4H); 4,14 (s, 3H); 1,37(t, 3H).

59. 2-Ethoxy-4-methoxy-3-phenyl- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-2-oxid (61)

Herstellung analog 22 aus 0,48 g (2 mmol) 18. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 96°C. Ausbeute: 0,42 g (83%).

$C_{12}H_{15}O_4P$ (254, 23)

Ber. C 56,70 H 5,95 P 12,18

Gef. C 56,71 H 5,94 P 11,98 (254 ms)

UV: 212, 254 nm

IR: 2980, 2960(CH); 1615(C=C); 1235(P=O); 1030, 960(P-O) cm^{-1}

NMR: δ =7,6-7,8(m, 2H); 7,3-7,5(m, 3H); 5,82(d, 2H, J= 9 Hz); 3,8-4,3(m, 2H); 3,79(s, 3H); 1,24(t, 3H).

60. 2-Ethoxy-4-methoxy-5-methyl-3-phenyl- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-2-oxid (62)

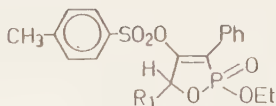
Herstellung analog 22 aus 0,25 g (1 mmol) 19. Farbloses Öl. Ausbeute: 0,18 g (67%).

$C_{13}H_{17}O_4P$ (268, 25)

UV: 212, 254 nm

IR: 2980, 2950 (CH); 1635 (C=C); 1250 (P=O); 1040, 965 (P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =7,3-7,6 (m, 5H); 4,65-5,05 (m, 1H); 3,8-4,2 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 1,54 (d, 3H, J= 6 Hz); 1,21 (t, 3H)
 MS: m/e= 268 (M^+).

Sulfonester 64 und 65



61. 2-Ethoxy-3-phenyl-4-tosyloxy- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-2-oxid (64)

Herstellung analog 25 aus 0,26 g (1 mmol) Na-salz von 18 und 0,19 g (1 mmol) Tosylchlorid. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 72°C. Ausbeute: 0,14 g (35%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{P}$ (394,38)
 Ber. C 54,82 H 4,86 P 7,85 S 8,13
 Gef. C 54,98 H 4,96 P 7,90 S 8,19 (394 ms)
 UV: 229,252 nm
 IR: 2990 (CH); 1640 (C=C); 1390 (SO_2); 1260 (P=O); 1035, 960 (P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =7,05-7,75 (m, 9H); 4,95 (dd, J= 9 Hz, 2 Hz); 3,8-4,4 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,21 (t, 3H).

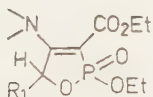
62. 2-Ethoxy-5-methyl-3-phenyl-4-tosyloxy- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-2-oxid (65)

Herstellung analog 25 aus 0,28 g (1 mmol) Na-salz von 19 und 0,19 g (1 mmol) Tosylchlorid. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 102°C. Ausbeute: 0,23 g (56%).

$C_{19}H_{21}O_6PS$ (408,12)

Ber. C 55,88 H 5,18 P 7,58 S 7,85
 Gef. C 55,92 H 5,28 P 7,52 S 8,02 (408 ms)
 UV: 230,252 nm
 IR: 2980,2920(CH); 1640(C=C); 1390(SO₂); 1260
 (P=O); 1040,960(P-O) cm⁻¹
 NMR: δ =7,0-7,9(m,9H); 5,2-5,5(m,1H); 2,36(d,3H,J=6 Hz); 1,62(d,3H,J= 6 Hz); 1,48(t,3H).

Enamine 66 - 70



63. 4-Amino-2-ethoxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (66)

Herstellung analog 30 aus 0,5 g (2 mmol) 59 und überschüssiger, wäßriger Ammoniaklösung. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 112°C. Ausbeute: 0,39 g (83%).

$C_8H_{14}NO_5P$ (235,18)

Ber. C 40,86 H 6,00 N 5,96 P 13,17
 Gef. C 40,96 H 6,01 N 6,14 P 13,26 (235 ms)
 UV: 206,242 nm
 IR: 3380,3220(NH); 2980(CH); 1730(C=O); 1660(C=C); 1225(P=O); 1030,960(P-O) cm⁻¹
 NMR: δ =7,43(s,2H,breit,D₂O); 4,81(s,2H); 3,95-4,4(m,4H); 1,74(t,6H).

64. 4-Benzylamino-2-ethoxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (67)

Herstellung analog 30 aus 0,5 g (2 mmol) 59 und 0,23 g (2,2mmol)

Benzylamin. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 116°C.
Ausbeute: 0,49 g (75%).

$C_{15}H_{20}NO_5P$ (325,30)

Ber. C 55,10 H 6,20 N 4,71 P 9,52
Gef. C 54,14 H 6,04 N 4,45 P 9,07 (325 ms)
UV: 252 nm
IR: 3270(NH); 2980(CH); 1730(C=O); 1625(C=C);
1220(P=O); 1030,970(P-O); 700 cm^{-1}
NMR: δ 5,75(s, 1H, breit); 7,75(s, 5H); 4,76(s, 2H);
4,40(d, 2H, J= 6 Hz); 3,9-4,4(m, 4H); 1,37(t, 6H).

65. 2-Ethoxy-2-oxo-4-pyrrolidino- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (68)

Herstellung analog 30 aus 0,5 g (2 mmol) 59 und 0,16 g (2,2 mmol) Pyrrolidin. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 125°C. Ausbeute: 0,47 g (81%).

$C_{12}H_{20}NO_5P$ (289,27)

Ber. C 49,83 H 6,97 N 4,84 P 10,81
Gef. C 49,68 H 6,88 N 4,84 P 10,69 (289 ms)
UV: 262 nm
IR: 2980(CH); 1735(C=O); 1600(C=C); 1240(P=O);
1025,975(P-O) cm^{-1}
NMR: δ 4,70(s, 2H); 3,95-4,4(m, 4H); 4,04(m, 2H);
3,45(m, 2H); 2,07(m, 4H); 1,36(t, 6H).

66. 4-Amino-2-ethoxy-5-methyl-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (69)

Herstellung analog 30 aus 0,26 g (1 mmol) 60 und überschüssiger wäßriger Ammoniaklösung. Farblose Kristalle (aus Ether)

vom Schmp. 134°C. Ausbeute: 0,18 g (72%).

$C_9H_{16}NO_5P$ (249,20)

Ber. C 43,38 H 6,47 N 5,62 P 12,43
 Gef. C 43,55 H 6,41 N 5,79 P 12,25 (249 ms)
 UV: 204, 251 nm
 IR: 3380, 3140(NH); 2980(CH); 1690(C=O); 1655
 (C=C); 1235(P=O); 1040, 960(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =7,70(s, 2H, breit, D_2O); 4,7-5,0(m, 1H); 3,8-
 4,4(m, 4H); 1,60(d, 3H, J = 7 Hz); 1,31(t, 6H).

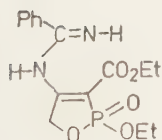
67. 4-Benzylamino-2-ethoxy-5-methyl-2-oxo-4 β -1,2-oxaphos-
pholen-3-carbonsäureethylester (70)

Herstellung analog 30 aus 0,26 g (1 mmol) 60 und 0,12 g (1,2 mmol) Benzylamin. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 94°C. Ausbeute: 0,24 g (71%).

$C_{16}H_{22}NO_5P$ (339,33)

Ber. C 56,63 H 6,53 N 4,13 P 9,13
 Gef. C 55,01 H 6,27 N 4,17 P 9,16 (339 ms)
 UV: 208, 254 nm
 IR: 3220(NH); 2990(CH); 1750(C=O); 1640(C=C);
 1220(P=O); 1030, 980, 960(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =8,65(s, 1H, breit); 7,35(s, 5H); 4,8-5,2(m,
 1H); 4,46(d, 2H, J = 6 Hz); 3,9-4,4(m, 4H);
 1,57(d, 3H, J = 7 Hz); 1,37(t, 6H).

68. 4-(Benzimidoyl)-amino-2-ethoxy-2-oxo-4 β -1,2-oxaphospholen-
3-carbonsäureethylester (71)



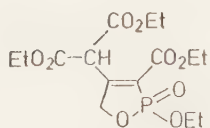
0,5 g (2 mmol) 59 und 2,6 g (2,2 mmol) Benz-
 amidin werden in 40 ml Ethanol gelöst und
 30 min. bei Raumtemperatur gehalten. Zur Ab-
 trennung von Nebenprodukten wird mit Methylen-

chlorid über eine Kieselgelsäule gegeben. Farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 97°C . Ausbeute: 0,39 g (58%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ (338,31)

Ber. C 53,26 H 5,66 N 8,28 P 9,15
 Gef. C 53,21 H 5,73 N 8,33 P 8,77 (338 ms)
 UV: 206,235,271 nm
 IR: 3310,3205(NH); 2980,2920(CH); 1750(C=O); 1665(C=N); 1630(C=C); 1220(P=O); 1025,970(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =10,9(s, 1H, breit, D_2O); 8,8(s, 1H, breit, D_2O); 7,54(s, 5H); 5,56(d, 2H, J = 2 Hz); 4,0-4,5(m, 4H); 1,38(t, 6H).

69. (2-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-2-oxo-4,5-dihydro-1,2-oxaphosphole-4-yl)-malonsäurediethylester (72)

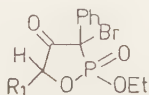


Herstellung analog 38 aus 0,5 g (2 mmol) 59 und 0,32 g (2 mmol) Malonsäurediethylester. Farblose Kristalle, die bei $10-15^{\circ}$ schmelzen. Ausbeute: 0,34 g (45%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_9\text{P}$ (378,32)

UV: 219,330 nm
 IR: 2990(CH); 1765,1755,1730(C=O); 1630(C=C); 1250(P=O); 1030,980(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =6,10(d, 1H, J = 1Hz); 5,15(d, 2H, J = 3 Hz); 3,9-4,4(m, 4H); 1,28(t, 6H); 1,23(t, 3H)
 MS: m/e = 378(M^+).

Bromierte Phostone 73 und 74



70. 3-Brom-2-ethoxy-3-phenyl-1,2-oxaphospholan-4-on-2-oxid (73)

Herstellung analog 39 aus 0,24 g (1 mmol) 18. Farblose Kristalle (aus Ether/Petrolether) vom Schmp. 66°C. Ausbeute: 0,14 g (44%).

$C_{11}H_{12}BrO_4P$ (319,10)

Ber. C 41,40 H 3,79 Br 25,04 P 9,70

Gef. C 41,60 H 3,91 Br 24,88 P 9,70

UV: 213, 240, 277 nm

IR: 2980, 2920 (CH); 1740 (C=O); 1290 (P=O); 1025, 960 (P-O) cm^{-1}

NMR: δ =7,7-7,9 (m, 2H); 7,3-7,6 (m, 3H); 4,2-5,1 (m, 2H); 3,4-4,0 (m, 2H); 1,0 (t, 3H)

MS: m/e = 318 (4, M^+); 290 (97); 262 (100); 240 (56); 212 (57); 182 (56); 154 (39); 105 (96); 44 (100).

71. 3-Brom-2-ethoxy-5-methyl-3-phenyl-1,2-oxaphospholan-4-on-2-oxid (74)

Herstellung analog 39 aus 0,26 g (1 mmol) 19 und überschüssiger Bromlösung. Farblose Kristalle (aus Ether/Petrolether) vom Schmp. 119°C. Ausbeute: 0,16 g (48%).

$C_{12}H_{14}BrO_4P$ (333,12)

Ber. C 43,27 H 4,24 Br 24,00 P 9,30

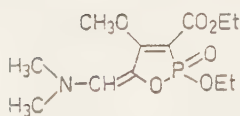
Gef. C 43,74 H 4,33 Br 24,32 P 9,10 (333 ms)

UV: 212, 240, 276 nm

IR: 2990, 2940 (CH); 1760 (C=O); 1280 (P=O); 1020, 970 (P-O); 700 cm^{-1}

NMR: δ =7,6-7,9 (m, 2H); 7,2-7,5 (m, 3H); 5,0-5,6 (m, 1H); 3,5-4,1 (m, 2H); 1,63 (d, 3H, J = 7 Hz); 1,03 (t, 3H).

72. 5-Dimethylaminomethylen-2-ethoxy-4-methoxy-2-oxo-43-1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (75)



0,5 g (2 mmol) 59 werden mit etwa 0,6 g (4,5 mmol) LMFA 3 min. lang auf 120° erhitzt. Die tiefrote Lösung wird auf eine Kieselgelsäule aufgebracht und mit Chloroform die gelbe Fraktion eluiert. Aus der am Rotavapor eingedampften Lösung fallen (aus Ether/Chloroform) gelbliche Kristalle vom Schmp. 61°. Ausbeute: 0,23 g (38%). Braunviolette FeCl₃-Reaktion.

C₁₂H₂₀NO₆P (305,27)

Ber. C 47,22 H 6,60 N 4,59 P 10,15

Gef. C 47,04 H 6,75 N 4,50 P 10,01

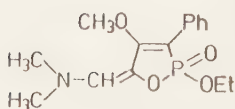
UV: 252, 358 nm

IR: 3050, 2990 (CH); 1710 (C=O); 1655 (C=C); 1230 (P=O); 1020, 980, 960 (P-O) cm⁻¹

NMR: δ = 6,40 (s, 1H); 4,30 (s, 3H); 3,95-4,45 (m, 2H); 3,18 (s, 6H); 1,36 (t, 6H)

MS: m/e = 305 (100, M⁺); 290 (4); 277 (5); 261 (22); 234 (12); 206 (8).

73. 5-Dimethylaminomethylen-2-ethoxy-4-methoxy-3-phenyl-43-1,2-oxaphospholen-2-oxid (76)

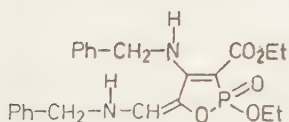


Herstellung analog 75 aus 0,25 g (1 mmol) 61 und 0,4 ml Bis-dimethylamino-tert.-butyloxy-methan (10 min. erhitzen). Nach säulenchromatographischer Reinigung gelbliche Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 75°C. Ausbeute: 0,08 g (26%). - Grauviolette FeCl₃-Reaktion.

C₁₅H₂₀NO₄P (309,31)

Ber.	C 58,25	H 6,52	N 4,53	P 10,01
Gef.	C 58,18	H 6,53	N 4,41	P 10,19 (309 ms)
UV:	205,244,346 nm			
IR:	3060,2980,2920(CH); 1670,1600(C=C); 1260 (P=O); 1045,965(P-O); 700 cm ⁻¹			
NMR:	δ =7,1-7,6(m,5H); 5,95(d,1H,J= 2 Hz); 3,8- 4,2(m,2H); 3,65(s,3H); 3,01(s,6H); 1,22(t, 3H).			

74. 4-Benzylamino-5-benzylaminomethylen-2-ethoxy-2-oxo-
43-1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (77)



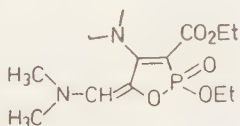
0,3 g (1 mmol) 75 werden mit 0,23 g
(2,2 mmol) Benzylamin in 30 ml
Ethanol 20 min. unter Rückfluß er-
hitzt. Nach Abdampfen des Lösungs-
mittels verbleiben nach Anreiben

mit Ether schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 176°C.
Ausbeute: 0,29 g (65%).

C₂₃H₂₇N₂O₅P (442,46)

Ber.	C 62,44	H 6,15	N 6,33	P 7,00
Gef.	C 62,34	H 6,13	N 6,24	P 6,91 (442 ms)
UV:	206,284(Sch.),338 nm			
IR:	3220(NH); 2980,2930(CH); 1710(C=O); 1660 (C=C); 1220(P=O); 1030,970(P-O) cm ⁻¹			
NMR:	δ =8,4(s,2H,breit); 7,20(s,10 H); 6,23(s,1H); 3,9-4,4(m,4H); 4,02(d,4H,J= 8 Hz); 1,33(t,6H).			

Aminomethylen-phostone 78 und 79



75. 4-Benzylamino-5-dimethylaminomethylen-2-ethoxy-2-oxo-4 β -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (78)

Herstellung analog 75 aus 0,33 g (1 mmol) 67 und 0,28 g (2 mmol) DMFA. Es wird 15 min. erhitzt. Gelbliches Pulver (aus Ether) vom Schmp. 127°C. Ausbeute: 0,21 g (55%). - Bräunliche FeCl₃-Reaktion.

C₁₃H₂₅N₂O₅P (380,38)

UV: 206,287, 338 nm

IR: 3260(NH); 2980,2920(OH); ~ 1720(C=O); 1650 (C=C); 1215(P=O); 1030,965(P-O) cm⁻¹

NMR: δ =7,39(s,5H); 6,20(s,1H); 4,57(d,2H,J= 6Hz); 4,0-4,5(m,4H); 3,07(s,6H); 1,42(t,6H)

MS: m/e= 380(21,M⁺); 352(12); 336(35); 91(100).

76. 5-Dimethylaminomethylen-2-ethoxy-2-oxo-4-pyrrolidino-4 β -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (79)

Herstellung analog 75 aus 0,44 g (1,5 mmol) 68 und 0,42 g (3 mmol) DMFA. Es wird 15 min. erhitzt. Gelbliches Pulver (aus Ether) vom Schmp. 153°C. Ausbeute: 0,28 g (54%). - Braunviolette FeCl₃-Reaktion.

C₁₅H₂₅N₂O₅P (344,38)

Ber. C 52,32 H 7,32 N 8,14 P 8,99

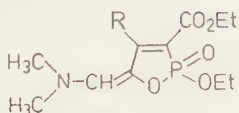
Gef. C 52,40 H 7,47 N 8,00 P 9,05 (344 ms)

JV: 204,256,305(Sch.), 343 nm

IR: 3090,2970(CH); 1720(C=O); 1640(C=C); 1230 (P=O); 1035,970(P-O) cm⁻¹

NMR: δ =6,40(s,1H); 3,85-4,4(m,4H); 3,78(m,4H); 3,18(s,6H); 2,0(m,4H); 1,36(t,6H).

Formamidino-phostone 81 und 82



77. 4-(Dimethylaminomethylen)-amino-5-dimethylaminomethylen-2-ethoxy-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethyl-ester (81)

0,47 g (2 mmol) 66 und 0,84 g (6 mmol) DMFA werden in 40 ml Benzol bis zur kräftigen Rotfärbung der Lösung etwa 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen von Benzol im Vakuum gewinnt man über eine Kieselgelsäule eine gelbe Fraktion. Gelbe Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 114°C . Ausbeute: 0,38 g (55%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$ (345,34)

Ber. C 48,70 H 6,98 N 12,17 P 8,97

Gef. C 48,33 H 6,87 N 12,18 P 9,09 (345 ms)

UV: 208,220 (Sch.), 316,372 nm

IR: 2990,2940 (CH); 1710 (C=O); 1670 (C=N); 1610 (C=C); 1240 (P=O); 1040 (P-O) cm^{-1}

NMR: δ =8,10 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 3,9-4,4 (m, 4H); 3,18 (s, 6H); 3,08 (d, 6H, J = 4 Hz); 1,33 (t, 6H).

78. 5-Dimethylaminomethylen-2-ethoxy-4-(2'-dimethylaminomethylen)-hydrazino-2-oxo- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (82)

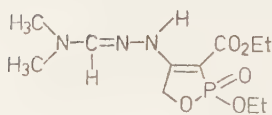
a) Herstellung analog 81 aus 0,25 g (1 mmol) 80 (0,37 g (1,5 mmol) 59 werden mit 0,06 g (2 mmol) wasserfreiem Hydrazin wie bei 30 umgesetzt, wobei das Rohprodukt 80 entsteht) und 0,42 g (3 mmol) DMFA. Gelbliche Kristalle (aus Ether/Chloroform) vom Schmp. 148°C . Ausbeute: 0,24 g (66%).

b) Herstellung analog 81 aus 0,15 g (0,5 mmol) 83 (siehe unten) und 0,14 g (1 mmol) DMFA. Ausbeute: 0,14 g (77%).

$C_{14}H_{25}N_4O_5P$ (360,36)

Ber. C 46,67 H 6,99 N 15,55 P 8,59
 Gef. C 47,49 H 7,35 N 14,04 P 8,61 (360 ms)
 UV: 206, 322.339 nm
 IR: 3200(NH); 2980,2920(CH); 1720(C=O); 1630
 (C=C); 1230(P=O); 1030,965(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =7,70(s,1H); 7,53(s,1H); 3,95-4,4(m,4H);
 3,16(s,6H); 2,36(s,6H); 1,34(t,6H).

79. 2-Ethoxy-4-(2'-dimethylaminomethylen)-hydrazino-2-oxo-
43-1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (83)



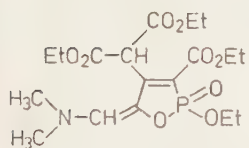
Das Rohprodukt 80 (Herstellung siehe 82) (0,25 g = 1 mmol) gibt mit 0,14 g (1 mmol) DMFA analog 81 farblose Kristalle (aus Ether) vom Schmp. 164°C.

Ausbeute: 0,2 g (65%).

$C_{14}H_{20}N_3O_5P$ (306,25)

Ber. C 43,14 H 6,58 N 13,72 P 10,11
 Gef. C 42,97 H 6,53 N 13,64 P 9,95 (306 ms)
 UV: 208, 316 nm
 IR: 3190(NH); 2990,2900(CH); 1750(C=O); 1630
 (C=C); 1235(P=O); 1040,980(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =10,3(s,1H,breit,D₂O); 7,54(s,1H); 4,92(s,
 2H); 3,9-4,45(m,4H); 2,90(s,6H); 1,33(t,6H).

80. (5-Dimethylaminomethylen-2-ethoxy-3-ethoxycarbonyl-2-oxo-4,3-1,2-oxaphospholen-4-yl)-malonsäurediethylester(84)



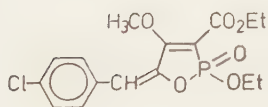
Herstellung analog 75 aus 0,38 g (1 mmol) 72 und 0,3 g (2,2 mmol) DMFA. Wegen violettgefärbter Nebenprodukte wird die Umsetzung jedoch nach 1 min. abgebrochen. Gelbe Kristalle (aus Ether/Chloroform)

vom Schmp. 75°C. Ausbeute: 0,09 g (21%).

$C_{18}H_{28}NO_9P$ (433,40)

Ber. C 49,87 H 6,51 N 3,23 P 7,15
 Gef. C 50,52 H 6,44 N 3,20 P 7,48 (433 ms)
 UV: 220, 390 nm
 IR: 2980, 2930(CH); 1725(C=O); 1640(C=C); 1230 (P=O); 1025, 980(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =6,90(s, 1H); 6,46(d, 1H, J= 1 Hz); 3,9-4,4(m, 8 H); 3,30(s, 6H); 1,33(t, 6H); 1,26(t, 6H).

81. 5-(4'-Chlorbenzyliden)-2-ethoxy-4-methoxy-2-oxo-4,3-1,2-oxaphospholen-3-carbonsäureethylester (85)



Analog 41 werden 0,5 g (2 mmol) 59, 0,28 g (2 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd und 0,08 g (0,06 mmol) Piperidinacetat 15 h erhitzt. Farblose Kristalle (aus Ether/

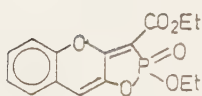
Petrolether) vom Schmp. 87°C. Ausbeute: 0,48 g (64%).

$C_{16}H_{18}ClO_6P$ (372,75)

Ber. C 51,56 H 4,87 Cl 9,51 P 8,31
 Gef. C 51,67 H 5,01 Cl 9,64 P 8,16
 UV: 219, 319 nm
 IR: 3080, 2980, 2940(CH); 1785(C=O); 1600(C=C); 1260(P=O); 1060, 1040, 980(P-O) cm^{-1}

NMR: $\delta=7,74(d, 2H, J : 9 \text{ Hz})$; $7,37(d, 2H, J= 9 \text{ Hz})$;
 $6,43(d, 1H, J : 2 \text{ Hz})$; $4,61(s, 3H)$; $4,05-4,6$
 $(m, 4H)$; $1,49(t, 6H)$
 MS: $m/e= 372(100, M^+)$; $299(26)$; $263(92)$; $152(62)$;
 $109(73)$; $89(59)$; $81(74)$.

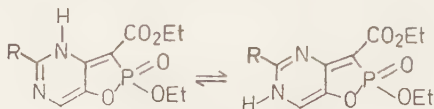
82. 2-Ethoxy-2-oxo-chromeno[2,3-d]43-1,2-oxaphospholen-
3-carbonsäureethylester (86)



Herstellung analog 41 aus 0,5 g (2 mmol)
59, 0,25 g (2 mmol) Salicylaldehyd und
 0,08 g (0,06 mmol) Piperidinacetat. Farb-
 lose Kristalle (aus Ether/Diisopropyl-
 ether) vom Schmp. 101°C . Ausbeute: 0,29 g (45%). - In Lösung
 stark fluoreszierend.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{P}$ (322,26)
 Ber. C 55,91 H 4,69 P 9,61
 Gef. C 55,95 H 5,78 P 9,71
 UV: 208,338, 352, 370 (Sch.) nm
 IR: 3080, 3010, 2980 (CH); 1760 (C=O); 1660, 1620,
 1600 (C=C); 1240 (P=O); 1030, 975 (P-O) cm^{-1}
 NMR: $\delta=7,4-7,85(m, 4H)$; $7,16(d, 1H, J= 3,5 \text{ Hz})$; $4,05-$
 $4,6(m, 4H)$; $1,45(t, 6H)$
 MS: $m/e= 322(100, M^+)$; $294(80)$; $277(30)$; $267(65)$;
 $249(90)$; $233(75)$; $223(85)$; $187(78)$.

Oxaphospholeno-pyrimidine 87 und 88



83. 2-Ethoxy-2-oxo-4H-5-phenyl- Δ^3 -1,2-oxaphospholeno[4,5-d]pyrimidin-3-carbonsäureethylester (87)

a) 0,3 g (1 mmol) 75 werden mit 0,13 g (1,1 mmol) Benzamidin in 20 ml Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erhält man (aus Wasser) farblose Kristalle vom Schmp. 125°C. Ausbeute: 0,07 g (20%). - Orange FeCl_3 -Reaktion.

b) 0,34 g (1 mmol) 71 werden mit 0,21 g (1,5 mmol) DMFA 15 min. erhitzt. Aus Wasser erhält man 87. Ausbeute: 0,1 g (29%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ (348,31)

Ber. C 55,18 H 4,92 N 8,04 P 8,86

Gef. C 53,90 H 4,82 N 8,06 P 8,46

UV: 208,247,298 nm

IR: 3400(NH); 3075,2980(CH); 1750(C=O); 1610(C=C); 1230(P=O); 1035,970(P-O) cm^{-1}

NMR: δ =9,7(s, 1H, breit, D_2O); 7,95-8,2(m, 2H); 7,81(d, 1H, J = 3 Hz); 7,4-7,7(m, 3H); 4,0-4,6(m, 4H); 1,43(t, 6H)

MS: m/e = 348(37, M^+); 320(8); 303(9); 295(48); 208(26); 157(100); 105(56); 44(96).

84. 2-Ethoxy-2-oxo-4H- Δ^3 -1,2-oxaphospholeno[4,5-d]pyrimidin-3-carbonsäureethylester (88)

0,35 g (1 mmol) 81 werden mit überschüssiger, wäßriger Ammoniaklösung 1,5 h erhitzt. Nach Einengen erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 172°C. Ausbeute: 0,10 g (37%). - Orange FeCl_3 -Reaktion.

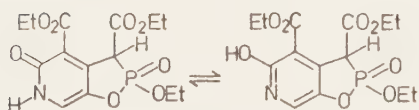
$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ (272,20)

Ber. C 44,13 H 4,81 N 10,29 P 11,38

Gef. C 43,40 H 4,82 N 9,95 P 11,28

UV: 210, 300 nm
 IR: 3100(NH); 3040, 2980(CH); 1730(C=O); 1235 (P=O); 1035, 970(P-O) cm^{-1}
 NMR: δ =8,24(s, 1H); 8,05(s, 1H, breit, D_2O); 7,72(d, 1H, J= 3 Hz); 3,8-4,3(m, 4H); 1,23(t, 6H)
 MS: m/e= 272(85, M^+); 244(48); 216(100); 199(54); 188(94); 136(66); 68(42).

85. 2-Ethoxy-5-hydroxy-2-oxo-4,3,1,2-oxaphospholano[5,4-c]pyridin-3,4-dicarbonsäurediethylester (89)



Herstellung analog 57 aus
 0,35 g (1 mmol) 84. Farblose
 Kristalle (aus Ethanol/
 Ether) vom Schmp. 96°C.

Ausbeute: 0,14 g (39%). - Kräftig rote FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_8\text{P}$ (359,28)

Ber.	C 44,56	H 5,97	N 7,43	P 8,20
Gef. (NH_4 -Salz)	C 44,77	H 6,13	N 7,43	P 7,80

UV: 215, 315 nm

IR: 3200(OH); 2990(CH); 1720, 1680(C=O); 1595 C=C; 1250(P=O); 1030, 970(P-O) cm^{-1}

NMR: (d_6 -DMSO) δ =9,80(s, 1H, breit, D_2O); 7,60(d, 1H, J= 3 Hz); 3,7-4,3(m, 7H); 1,18(t, 9H)

MS: m/e= 360(7, M^+ +1); 359(33, M^+); 341(31); 313 (93); 285(83); 257(95); 223(53); 177(100); 81(86); 45(79).

Literaturverzeichnis

- 1) D.J.Faulkner, Tetrahedron Letters 1975,769
- 2) W.S.Spector,Handbook of Toxycologie,Bd.2 'Antibiotics'
W.B.Saunders Co.,Philadelphia 1957
- 3) G.Drasch, Dissertation Universität München (1973)
- 4) H.-D.Stachel,G.Drasch und J.Kunze, Ref.C.A. 84,P 135625p
(1976)
- 5) H.Fleisch und G.Russell, J.Dent.Res. 51,324 (1972)
- 6) W.Raab und J.Windisch, Arzneimittelforschung 23,1029
(1973)
- 7) Th.Herrin,J.S.Fairgrieve,R.R.Bower,N.L.Shipkowitz,
J.Med.Chem. 20,660 (1977)
- 8) J.B.Conant, J.Am.Chem.Soc., 39,2679 (1917)
- 9) L.D.Quin und J.A.Caputo, Chem.Comm. 1968, 1463
- 10) L.D.Quin und R.C.Stocks, J.Org.Chem. 39,684 (1974)
- 11) K.Forner, Zentralblatt Chemie 14,477 (1974)
- 12) R.Bodalski und K.Pietrusciewicz, Tetrahedron Letters
1972, 4209
- 13) D.G.Smith und D.J.H.Smith, Tetrahedron Letters 1973,1249
- 14) W.R.Purdum und K.D.Berlin, J.Org.Chem. 39,2904 (1974)
- 15) M.Regitz, Liebigs Ann.Chem. 1978, 789
- 16) M.Kirilov und G.Petrov, Monatshefte 99,166 (1968)
- 17) M.J.Kabachnik, Tetrahedron 20,655 (1964)
- 18) R.S.Macomber, J.Org.Chem. 43,1832 (1978)
- 19) R.S.Macomber, J.Org.Chem. 42,3297 (1977)
- 20) R.S.Macomber, J.Org.Chem. 43,4656 (1978)
- 21) S.Braverman und D.Reisman, Tetrahedron Letters 1977,1553
- 22) A.M.Shekhade,V.J.Zakharov,V.M.Ignatev,D.J.Ionin und A.A
Petrov, Zh.Obshch.Khim. 48,55 (1978),
- 23) A.N.Pudovik,V.K.Khairullin,Yu.Samitov und R.R.Shagidullin,
Zh.Obshch.37,865 (1967), Ref.C.A. 68,105305k (1968)
- 24) A.N.Pudovik,V.K.Khairullin und N.J.Kharitonova, Izv.
Akad.Nauk SSSR,Ser.Khim. 1969,466, Ref.C.A. 71,13173(1969)
- 25) T.S.Mikhailova,Kh.M.Angelov,V.M.Ignatev,A.V.Dogadina,
B.J.Ionin und A.A.Petrov, Zh.Obshch. 47,2701 (1977)

- 26) A.Kh.Voznesenskaya und N.A.Razumova, Zh.Obshch.Khim. 38,1553 (1968), Ref.C.A. 69,96824p (1968)
- 27) A.Arbusov und A.Dunin, Chem.Zentralblatt 1914 I.2156
- 28) B.C.Saunders, Soc. 1948, 238
- 29) S.R.Landauer und H.N.Rydon, Soc. 1953, 2224
- 30) Z.Pelchovicz, Soc. 1961, 238
- 31) K.A.Petrov, F.L.Makljaco und M.A.Korshunov, Zh.Obshch.Khim. 29,301 (1959), Ref.C.A. 53, 21624 (1959)
- 32) I.L.Knunyants und A.A.Neimysheva, Zh.Obshch.Khim. 42, 2462 (1972), Ref. 78,158713e (1973)
- 33) F.B.Clarke und F.H.Westheimer, J.Am.Chem.Soc. 93,4541 (1971)
- 34) Aldrich Library of NMR-Spectra (1974) Vol.X, S.80
- 35) C.N.Rao, Chemical Applications of IR, (1963) Academic Press, N.Y., London S.291
- 36) R.A.Jones und A.R.Katritzky, J.Chem.Soc. 1960, 4376
- 37) D.E.Corbridge, Phosphorus (1978), Elsevier Amsterdam S.25
- 38) B.E.Ivanov und L.A.Valitova, Izv.Akad.Nauk SSSR, Ser. Khim., 1967, 1090, Ref. C.A. 68,39724t (1968)
- 39) B.E.Ivanov, L.A.Valitova, V.S.Gaidai, T.G.Bykova, N.J.Kuchma und S.V.Samurina, Izv.Akad.Nauk SSSR, Ser.Khim. 1976, 2564, Ref.C.A. 86,121446j (1977)
- 40) M.F.Hersman und L.T.Audrieth, J.Org.Chem. 23,1889 (1958)
- 41) R.C.Elder, L.R.Florian, E.R.Kennedy und R.S.Macomber, J.Org.Chem. 38,4177 (1973)
- 42) K.Moedritzer und P.A.Berger, J.Org.Chem. 42,2013 (1977)
- 43) R.S.Rasmussen, D.D.Tunnicliff und R.R.Bratin, J.Am.Chem.Soc. 71,1068 (1949)
- 44) W.R.Purdum und K.D.Berlin, J.Org.Chem. 39,2904 (1974)
- 45) L.D.Quin, J.P.Gratz und T.P.Barket, J.Org.Chem. 33, 1034 (1968)
- 46) Spektroskopische Methoden in der org. Chemie, D.H.Williams und J.Fleming, Thieme Verlag Stuttgart (1971)
- 47) H.Burghard, Dissertation Universität München (1972)
- 48) M.Haas, Dissertation Universität München (1974)
- 49) T.P.C.Mulholland, R.Forster und D.B.Haydock, J.Chem.Soc. Perkin Trans.I. 2121 (1972)

- 50) J.L.v.Baan, J.W.F.K.Barnick und F.Bickelhaupt, Tetrahedron 1978, 223
- 51) H.Poschenrieder, unveröffentlicht
- 52) Ch.Hauser, F.W.Swamer und J.T.Adams in Org.Reactions Vol. VIII S.98
- 53) T.Yamaguchi, K.Saito, T.Tsujimoto und H.Yuki, J.Heterocyclic Chem. 13, 533 (1976)
- 54) P.S.Steyn und P.L.Wessels, Tetrahedron Letters, 1978, 4707
- 55) H.Poschenrieder, Dissertation Universität München (1975)
- 56) Chr.Kreiner, Dissertation Universität München (1976)
- 57) R.G.Glushkov und V.G.Gramk, Russian Chem.Reviews 38, 913 (1969)
- 58) R.Huisgen und F.Jakob, Liebigs Ann.Chem. 590, 40 (1955)
- 59) H.Bell, C.W.Vanderslice und A.Spehar, J.Org.Chem. 34, 3923 (1969)
- 60) A.J.Razumov, P.A.Gurevich, S.A.Muslimov und V.G.Usacheva, Zh.Obshch.Khim. 46, 2381 (1976), Ref.C.A. 86, 43874b (1977)
- 61) Aldrich Library of NMR-Spectra Vol. III (1974) 108D
- 62) H.Bredereck, F.Riffenberger und H.J.Botsch, Chem.Ber. 97, 3402 (1964)
- 63) H.Bredereck, R.Gompper, K.Klemm und H.Rempfler, Chem. Ber. 92, 837 (1957)
- 64) E.Vilsmeier und B.Haack, Chem.Ber. 60, 121 (1927)
- 65) A.Albert und J.N.Philips, Soc. 1956, 1294
- 66) S.F.Mason, Soc. 1958, 674
- 67) H.Specker und H.Gawrosch, Chem.Ber. 75, 1338 (1942)
- 68) M.Raban und A.Mislow in 'Topics in Stereochemistry' Vol. II S.216 - Interscience Publisher, N.Y., London (1967)
- 69) H.Suhr, Kernmagnetische Resonanz, Springer Verlag N.Y., Berlin (1965)
- 70) W.R.Griffith und J.C.Tebby, Phosphorus and Sulfur V, 1, 101 (1978)
- 71) G.Peiffer und E.M.Gaydou, Org.Mass Spect. 10, 122 (1975)

- 72) A.Macoll, L.J.Hayes, A.G.Loudon und A.Kierkien-Konakiewicz, Org.Mass Spect. 1, 743 (1966)
- 73) J.A.Ballantine, R.G.Fenwich und V.Ferrito, Org.Mass Spect. 1, 761 (1966)
- 74) A.C.Cope, J.Am.Chem.Soc 59, 2327 (1937)
- 75) Th.Clerc und E.Pretsch in Kernresonanzspektroskopie S.53, Akad.Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main (1973)
- 76) N.J.Leonhard, J.Am.Chem.Soc 72, 3643 (1950)

Lebenslauf

Bernhard Hampl geboren am 27.8.1949 in Mantel,
Kreis Neustadt/Waldnaab als Sohn
des Sägewerksbesitzers Alois Hampl
und seiner Ehefrau Susanne, geb.
Felzmann

Schulbildung: Sept. 1955 - Juli 1960 Volksschule
Osterhofen
Sept. 1960 - Juli 1966 Oberreal-
schule Vilshofen
Sept. 1966 - Juli 1969 Adalbert-
Stifter-Gymnasium Passau

Reifeprüfung: Mai 1969 in Passau

Praktikantenzeit: Sept. 1969 - August 1971, Mohren-
Apotheke, Straubing, L. Rohrmeyer

Pharmazeutisches

Vorexamen: 2. Juli 1971

Studium der Pharmazie: WS 71/72 - WS 74/75 an der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Pharmazeutisches

Staatsexamen: April 1975

Promotion: Seit Mai 1975 unter Anleitung von
Prof. Dr. H. -D. Stachel

Verwalter einer wissen-
schaftlichen Assistenten-
stelle: Seit Okt. 1975



